

Амиды кислот трехвалентного фосфора как фосфорилирующие средства для спиртов и аминов

Э.Е.Нифантьев, М.К.Грачев

Московский педагогический государственный университет им. В.И.Ленина,
Химический факультет
119021 Москва, Несвижский пер., 3, факс (095) 248–0162

Суммированы и обсуждены основные итоги исследования амидов кислот трехвалентного фосфора (АКТФ) как фосфорилирующих реагентов для спиртов, фенолов и аминов. Рассмотрены вопросы катализа и механизма фосфорилирования протонодонорных нуклеофилов с использованием АКТФ и проанализированы новые возможности развития работ в этом направлении. Показаны препаративные достоинства АКТФ и конкретные перспективы их использования в тонком органическом синтезе и макромолекулярной химии.
Библиография — 560 ссылок.

Оглавление

I. Введение	602
II. Фосфорилирование спиртов и фенолов	603
III. Фосфорилирование аминов	624
IV. Заключение	630

I. Введение

Фосфорилирование, т.е. введение фосфорной функции вместо атомов водорода в молекулу органического нуклеофила, является одной из важнейших задач фосфорорганической химии. В лабораторных исследованиях и промышленности для этого традиционно используются реагенты пяти- и трехвалентного фосфора. Первоначально большее внимание уделялось соединениям пяти-, а в последующий период — трехвалентного фосфора. Такая инверсия интересов объясняется серьезными мотивами. Было установлено, что применение соединений трехвалентного фосфора обеспечивает максимальные скорости фосфорилирования и позволяет избегать таких побочных процессов как дезалкилирование и элиминирование. Целесообразность обращения к реагентам трехвалентного фосфора определяется и созданием современной стратегии синтеза фосфорорганических соединений. Согласно этой стратегии на первой стадии синтетической схемы реагенты трехвалентного фосфора при взаимодействии с нуклеофилами образуют лишь ключевые вещества для последующих превращений. По мере необходимости ключевые вещества на второй стадии схемы могут окисляться, иминироваться, алкилироваться, присоединять серу, селен, хлор и т.д. Все это приводит к получению широкого

набора целевых соединений, в том числе недоступных в рамках классических препаративных методов, базирующихся на применении реагентов пентавалентного фосфора.

Среди фосфорилирующих реагентов, которые стали активно использоваться в последние 10–15 лет, в первую очередь следует назвать амиды кислот трехвалентного фосфора (АКТФ). Их достоинствами являются доступность, высокая реакционная способность и мягкость условий препаративного применения. Очень важно, что эти реагенты могут существенно повышать свою фосфорилирующую активность при добавлении катализаторов, например гидроксидов аминов.

Благодаря перечисленным качествам АКТФ сегодня широко привлекаются для решения многих задач тонкого органического синтеза, например, для получения высших олигонуклеотидов и других фосфорсодержащих природных соединений и их аналогов. Кроме этого, они используются и для получения ценных высокомолекулярных соединений.

Число работ, описывающих конкретные случаи фосфорилирования фосфамидами, исчисляется тысячами. Между тем многие важные теоретические вопросы, связанные с их реакционной способностью, еще не решены, хотя соответствующих гипотез в литературе высказано немало. Так, только в общих чертах выяснен механизм фосфорилирования, не вскрыты закономерности связи структуры с активностью реагентов, плохо исследованы возможности сольватации. Таким образом, складывается явное противоречие между широтой и глубиной изучения вопроса. По нашему мнению дальнейшему прогрессу в изучении фосфорилирования протонодонорных нуклеофилов АКТФ могло бы способствовать написание аналитического обобщения литературных данных с акцентом на последние достижения. С учетом сказанного и был подготовлен настоящий обзор. Для того, чтобы четко выделить наиболее важные стороны проблемы, мы провели селекцию опубликованного материала и включили в статью данные по фосфорилированию не всех изученных протонодонорных нуклеофилов, а лишь наиболее попу-

Э.Е.Нифантьев. Доктор химических наук, профессор, заведующий кафедрой органической химии МПГУ. Круг научных интересов: пограничные области, объединяющие химию трехвалентного фосфора и стереохимию, координационную химию, химию природных соединений. Телефон 246–5790.

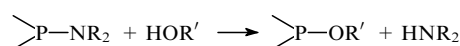
М.К.Грачев. Кандидат химических наук, ведущий научный сотрудник кафедры органической химии МПГУ. Круг научных интересов: проблемы химии фосфорорганических соединений, катализа и макромолекулярной химии. Телефон 246–5453.

Дата поступления 23 мая 1994 г.

лярных: спиртов, фенолов и аминов. При исследовании именно этих соединений были проведены количественные измерения скоростей фосфорилирования, и поэтому получены надежные результаты, касающиеся как синтетических аспектов реакций, так и их механизмов.

II. Фосфорилирование спиртов и фенолов

Реакция АКТФ со спиртами и фенолами была открыта в самом конце 50-х годов независимо друг от друга сразу в трех лабораториях.^{1–3}

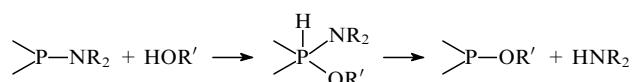


Этот метод фосфорилирования имеет серьезные синтетические достоинства (см. выше), однако «привыкание» к нему со стороны пользователей потребовало немало времени. По-видимому, здесь сказалась химическая необычность нового метода. Действительно, до своего открытия он не имел очевидных аналогов: амиды кислот пятивалентного фосфора фосфорилируют спирты и фенолы с низкой результативностью и только при высокой температуре, а амиды карбоновых кислот (и даже сульфеновых кислот⁴) совсем не взаимодействуют со спиртами (наоборот соответствующие эфиры гладко превращаются в амиды при обработке их аммиаком, первичными и вторичными аминами).[†] Кроме того, новый метод определенный период не был востребован и из-за того, что синтетические задачи, в которых он мог бы проявить себя с наилучшей стороны, еще не были четко сформулированы и введены в круг проблем химиков-фосфороргаников. Между тем индукционный период не пропал даром. За это время были проведены работы, установившие каталитический характер реакции и ее основные закономерности, а также наиболее перспективные пути использования. В конечном счете АКТФ прочно вошли в арсенал химии фосфорорганических соединений и стали активно использоваться для фосфорилирования лабильных природных соединений при создании новых типов полимеров и при решении других сложных научных задач. С учетом сказанного в настоящей главе обзора выделены отдельные разделы, посвященные базовым проблемам и вопросам фосфорилирования АКТФ спиртов и фенолов, а также использованию этой реакции в целях современного синтеза.

1. Механизм фосфорилирования. Катализ

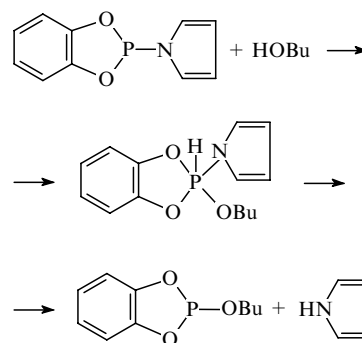
а. История вопроса

Уже в первой статье, посвященной алкоголизу и фенолизу простейших АКТФ,³ были высказаны соображения о ее механизме. В дальнейшем этот вопрос затрагивался в работах разных авторов, однако обсуждение проблемы проводилось лишь на умозрительном уровне. В опубликованных статьях чаще всего выдвигались версии механизма типа «присоединение–отщепление». Так предполагалось образование в качестве интермедиата гидрофосфорана, который распадается с выделением амина.³



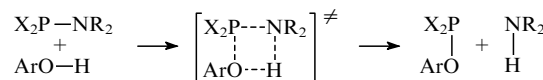
Основные черты этой схемы в дальнейшем были экспериментально подтверждены при работе с циклическими системами,^{7–13} например¹⁰

[†] Необычность алкоголиза АКТФ определяется и тем, что эта реакция фактически была дважды описана^{5,6} до ее «официального» открытия, но первоначально не оценена как оригинальный и перспективный метод фосфорилирования.



Вариантом данной схемы является предположение о Р-протонировании фосфамида спиртом с образованием квазифосфониевого аддукта, который, отщепляя амин, превращается в эфир.^{3, 14–20} Альтернативой этому предположению послужила гипотеза о N-протонировании АКТФ.^{3, 17, 19–23} Все перечисленные варианты не получили экспериментального подтверждения.

Параллельно с этим в литературе выдвигалась точка зрения о механизме фенолиза АКТФ, включающего в себя образование четырехчленного переходного состояния.^{24, 25}



В пользу такого предположения свидетельствуют некоторые термодинамические данные (значения энергии активации и энтропии активации). К сожалению, в работах^{25, 26} были допущены экспериментальные ошибки, которые обесценивают сделанные выводы.

Обращение к изучению скоростей фосфорилирования в ряде работ позволило выяснить важные вопросы, относящиеся к химизму реакции. Так, получены подтверждения бимолекулярности процесса при эквимолекулярном соотношении реагентов,^{10, 25, 27–31} влияния среды^{10, 25, 26, 31} и температуры³² на ход реакции. Установлен интересный факт торможения фосфорилирования при накоплении в среде амина, выделяющегося в процессе замещения; по-видимому, причиной этого торможения является комплексообразование амина со спиртом, понижающее скорость основной реакции.^{10, 29, 31, 33, 34}

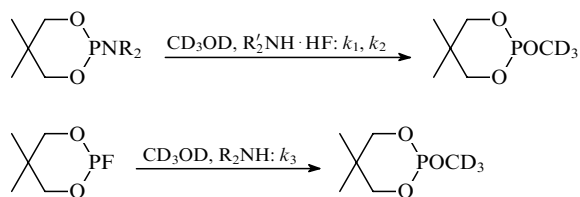
б. Катализ фосфорилирования гидрогалогенидами аминов

Исследование скоростей алкоголиза АКТФ позволило определить каталитический характер многих реакций этого типа. Каталитический эффект был обнаружен в 1965 г. при сопоставлении скоростей фосфорилирования простейших спиртов фосф(III)амидами, очищенными от возможных примесей, и фосфамидами, которые были получены обычным способом и загрязнены некоторым количеством гидрохлоридов аминов (ГХА).^{35, 36} Обнаруженный каталитический эффект в дальнейшем был подтвержден во многих лабораториях,^{10, 18, 22, 25, 28, 37–41} при этом регистрация концентраций исходных соединений и продуктов их реакций обычно проводилась с применением спектроскопии ЯМР ¹H и ³¹P (см.^{10, 25, 28, 37–42}).

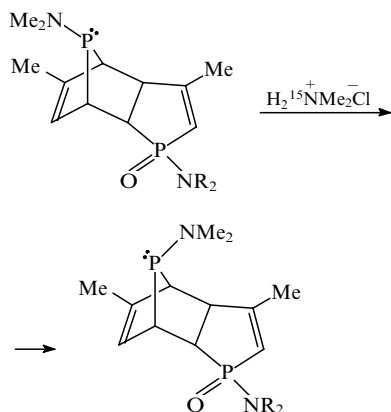
Химическое содержание катализа послужило предметом продолжительной дискуссии, итоги которой были подведены в статье⁴³

В дискуссии обсуждались две гипотезы. Одна из них заключалась в том, что кислотные вещества протонируют фосфамид по атому фосфора или азота, либо по связи фосфор–азот. Благодаря протонированию атом фосфора ониевого соединения становится более электрофильным и легче реагирует со спиртом. Согласно второй гипотезе фосфамид протонируется обязательно по атому азота. При

этом возникающий фосфаммониевый катион атакуется анионом (хлоридом, в случае использования ГХА) и превращается в смешанный ангидрид, который и является непосредственным фосфорилирующим средством. Основанием для ангидридной гипотезы послужил известный факт: гексаэтилтриамид фосфористой кислоты при сильном нагревании с ГХ диэтиламина дает хлорангидрид тетраэтилдиамидофосфористой кислоты и диэтиламин, отгоняющийся из реакционной смеси. Отметим, что по прошествии времени вторая гипотеза стала рассматриваться некоторыми авторами, например,^{44–50} как полностью обоснованная. Соответственно с этим на какой-то период утвердилась манера умозрительного описания механизмов реакции АКТФ вместо их доказательства. Все же ангидридная гипотеза подверглась сомнению,^{38, 51–54} а в дальнейшем — и конкретной критике. Так было экспериментально показано, что расщепление фосфамидной связи в АКТФ гидрогалогенидами аминов не имеет общего характера, например, гексаэтилтриамид фосфористой кислоты расщепляется значительно хуже, чем гексаметильтриамид, а высшие амиды препаративно не взаимодействуют с гидрогалогенидами аминов. В то же время эффективность катализа для всех указанных амидов высока.⁴³ Еще более интересный результат был получен при сопоставлении скоростей дейтерометанолиза имидазолида (k_1) и *N*-этиланилида (k_2) неопентилфосфористой кислоты в присутствии гидрофторидов аминов и дейтерометанолиза фторангидрида этой кислоты (k_3):

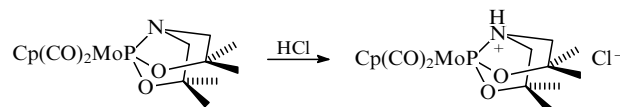


Оказалось, что k_1 и $k_2 \gg k_3$ (см.^{55, 56}). Существенно и то, что каталитическая активность фтористоводородной соли диэтиламина и других соответствующих галогенидов в стандартных реакциях сопоставимы между собой.^{55, 56} Такое положение было бы невозможно, если бы маршрут реакции включал стадии получения и алкоголиза галогенфосфитов. Завершим анализ гипотезы данными Шевчука и Квина,⁵⁷ изучивших инверсию атома фосфора в присутствии ГХ диметиламина, обогащенного изотопом ^{15}N .



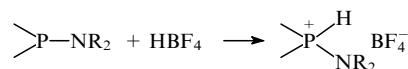
Авторы наблюдали полную инверсию фосф(III)амидного центра лишь в присутствии катализатора (15 ч, 25°C). Установлено, что метка ^{15}N в изучаемом фосфамиде не появляется. Таким образом, активация упомянутого фосфамида связана с каким-то взаимодействием субстрата и реагента, которое не включает стадии получения хлорангидрида. В противном случае в среде появится меченый диметиламин, который с хлорангидридом даст ^{15}N -фосфодиметиламид.

Гипотеза о протонировании АКТФ до ониевых соединений, как пути их активации для последующей реакции со спиртами и другими нуклеофилами, одно время оживленно обсуждалась в литературе. Такая возможность детализировалась: первоначально наиболее вероятным считался путь *N*-протонирования.^{22, 23, 44} Действительно, в серии квантово-химических работ, посвященных рассмотрению модельных >P-N< систем, этот путь определялся как энергетически предпочтительный.^{54, 58, 59} Между тем убедительных доказательств *N*-протонирования в системах АКТФ—ГХА—спирт получено не было. В то же время появились данные об успешном эксперименте по *N*-протонированию металлокомплексного производного одного из бициклических АКТФ.⁶⁰



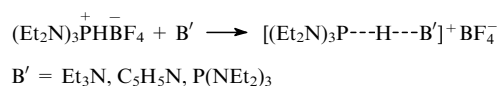
В исходном комплексе неподеленная электронная пара фосфора вовлечена в образование связи фосфор—молибден, что и определяет результат протонирования.

В последнее время многие авторы указывали на вероятность параллельного *P*- и *N*-протонирования,^{20, 47–50} либо — избирательно *P*-протонирования.^{14, 16, 30} В соответствующих публикациях приводились доказательства такого направления реакции, полученные методами ИК-,^{16, 61–63} либо ЯМР-спектроскопии.^{20, 64–67} Недавно была синтезирована группа солей при взаимодействии АКТФ с безводной борфтористоводородной кислотой.^{68–72}



Эти соли являются полукристаллическими либо кристаллическими продуктами. Интересно, что некоторые из них вполне стабильны при хранении. Взаимодействие солей с основаниями, более сильными по сравнению с исходным фосф(III)амидом, приводит к их депротонированию, оценивая которое можно примерно установить основность АКТФ (см.^{71, 72}). Строение некоторых исходных фосфамидов и их квазифосфониевых солей исследовано с привлечением метода РСА.^{70–72} При этом были определены структурные параметры веществ, из которых особенно обращает на себя внимание аномальная укороченность связи *P*—*N*. Параллельно установлено, что связь *P*—*N* в молекулах этих солей наоборот имеет аномально большую длину, например, у борфтористоводородной соли ди-*трет*-бутилпирролида фосфинистой кислоты она составляет 1.75 Å (см.⁷²).

Дополнительные исследования показали, что действие оснований (B'), в том числе АКТФ, на растворы квазифосфониевых солей приводит к образованию динамических комплексов, в которых протон мигрирует между двумя донорными центрами:^{71, 72}



Были проведены эксперименты по алкоголизу рассматриваемых солей и установлено,^{70–72} что они реально не реагируют со спиртами.[†]

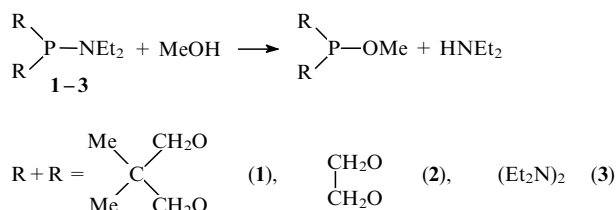
Таким образом, гипотеза о том, что продукты протонирования АКТФ являются интермедиатами в алкоголизе фосфамидов, также не отражает действительности. Инте-

[†] Таким образом длина связи *P*(III)—*N* связи и факторы, влияющие на нее, не являются определяющими критериями фосфорилирующей способности, как это иногда подразумевалось.^{24, 48}

ресно было сопоставить склонность к алкоголизу продуктов протонирования и алкилирования АКТФ, так как эти солеподобные вещества изоэлектронны. Оказалось,^{70,73} что все они при обработке спиртом не изменяются.[†]

Дальнейшее исследование алкоголиза АКТФ в присутствии ГХА было направлено в сторону изучения скоростей реакции в присутствии выбранных концентраций различных катализаторов.[‡]

Предварительно установили количественные закономерности влияния солей аминов на скорость алкоголиза амидов 1–3.⁷⁸



Так, были определены константы скоростей первой стадии метанолиза в зависимости от содержания ГХА, взятых в интервалах концентраций, обычно присутствующих в АКТФ. Количественный состав реакционных смесей определяли методом спектроскопии ЯМР интегрированием сигналов ядер ³¹P. Константы скорости псевдопервого порядка (k_1^ψ) определяли по убыванию концентрации исходного амида линейаризацией в координатах $-\ln([\text{>P-NEt}_2]/[\text{>P-NEt}_2]_0) = f(\tau)$, где $[\text{>P-NEt}_2]_0$ — исходная концентрация амида. Из полученных значений k_1^ψ находили величину константы второго порядка по уравнению $k_{II} = k_1^\psi/[\text{MeOH}]$.

Данные кинетических измерений могут быть представлены уравнениями (1), (2) (см.²⁹)

$$-\frac{d[\text{>P-NEt}_2]}{d\tau} = k_{II} [\text{>P-NEt}_2] [\text{MeOH}] \quad (1)$$

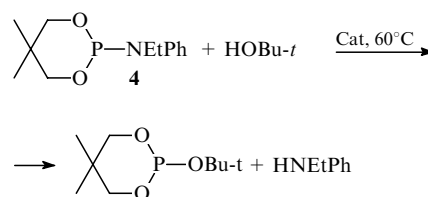
$$k_{II} = k_0 + k_c [\text{Et}_2\text{NH}_2^+], \quad (2)$$

k_0 — константа скорости некатализируемой реакции, k_c — каталитический коэффициент, учитывающий силу активирующего действия ГХ диэтиламина, а $[\text{Et}_2\text{NH}_2^+]$ и $[\text{MeOH}]$ — концентрации соли и метанола, постоянные в ходе реакции. Линейный характер зависимости k_{II} от концентрации соли свидетельствовал о первом порядке по концентрации катализатора. Таким образом, была установлена^{70,78} принципиальная важность количественного контроля чистоты амидов при изучении алкоголиза АКТФ и подобраны условия для изучения центрального момента кислотнокатализируемых реакций АКТФ — природы взаимодействия ГХА с АКТФ.

С этой целью изучено влияние природы ГХА на каталитическую активность в алкоголизе АКТФ. Эксперимент проводили в системе *N*-этиланилиднеопентилефосфористая кислота — третичный бутиловый спирт.^{70,79}

[†] В этой связи отметим другой важный факт, что алкилированные по азоту фосфаммониевые соли подвергаются алкоголизу по P—N-связи.⁷⁴

[‡] Для точных кинетических исследований кислотнокатализируемых превращений АКТФ, в дополнение к уже известным способам очистки АКТФ от примесей ГХА,^{75,76} был разработан способ очистки с использованием принципов межфазного переноса,⁷⁷ позволяющий достичь остаточной концентрации хлорид-иона $0.11 \cdot 10^{-3}$ г-ион · д⁻¹. Контроль за остаточным содержанием хлорид-ионов осуществлялся методом потенциометрического титрования.^{70,78} Ранее лишь в работе²⁹ методом кондуктометрии сделана попытка количественного контроля остаточного содержания ГХА в АКТФ.



В качестве катализаторов использовали гидрохлориды диэтиламина (5), диметиламина (6), триэтиламина (7), триметиламина (8), диэтилбензиламина (9), метилбензиламина (10), *N,N*-диэтиланилина (11), имидазола (12). Выбор амида 4 и катализаторов 5–12 был обусловлен тем, что основность аминов должна быть не ниже, чем основность амина, выделяемого при алкоголизе, т.е. *N*-этиланилина. В противном случае катализатор будет меняться в процессе реакции.

Графическая обработка данных в соответствии с приведенными выше уравнениями (1), (2) показала, что имеется линейная зависимость между $\lg k_c$ и кислотностью солей 5–12. В случае солей вторичных и третичных аминов она выражается двумя независимыми прямыми линиями (рис. 1). Введение статистического фактора (*S*) (количество протонов, связанных с атомом азота в аммониевой соли⁸⁰) объединяет две линии в одну (рис. 2).

Для анализа полученных данных было применено уравнение Бренстеда (3), которое для исследуемого процесса представлено в следующем виде:⁸¹

$$\lg \left(\frac{k_c}{S} \right) = \lg G_A - \alpha pK_a \quad (3)$$

где G_A и α — константы, характеризующие реакцию серию. Наклон α — мера чувствительности реакции к силе кислотного катализатора. Значение α оказалось равным 0.13 ($r = 0.95$), что указывает на *общий кислотный катализ* фосфорилирования. В этом случае величину α лучше всего интерпретировать как приблизительную меру изменения заряда протонодонорного или протонакцепторного атома в переходном состоянии.⁸² Таким образом, каталитический процесс идет не через протонирование фосфамидного субстрата (образование соли фосфония или фосфаммония, как это предполагалось ранее), а через образование каталитичес-

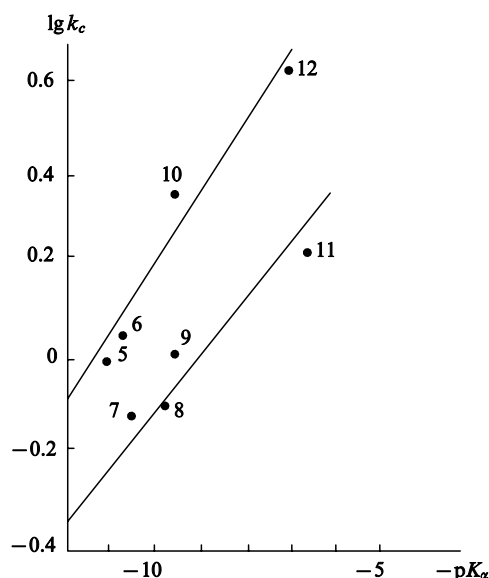


Рис. 1. Зависимость $\lg k_c$ от кислотности катализаторов 5–12

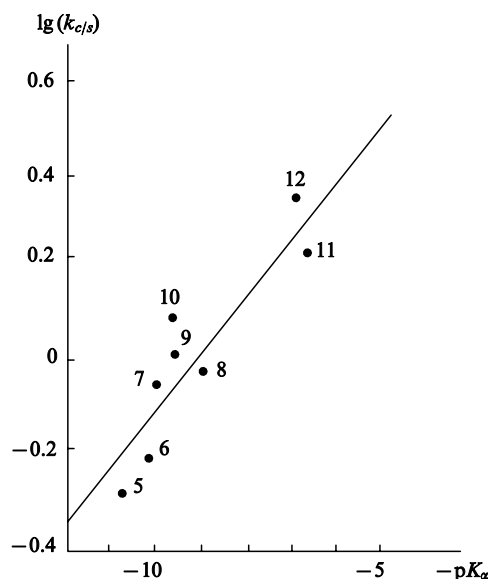
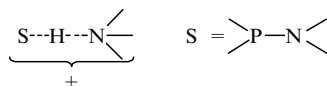


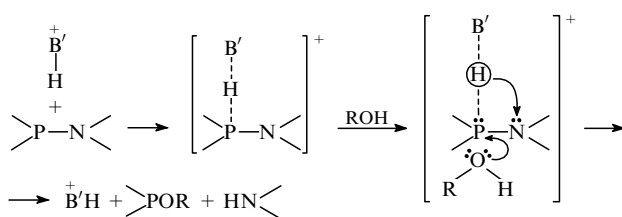
Рис. 2. Зависимость $\lg(k_{c/s})$ от кислотности катализаторов 5–12

кого *H*-комплекса, включающего субстрат (S) и катализатор в целом:



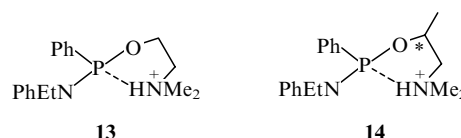
Этот комплекс, в отличие от ониевых солей, является протонлабильной системой, что, по-видимому, и определяет его склонность к алкоголизу.

Подводя итог всему сказанному выше, можно сделать вывод, что алкоголиз АКФ в присутствии ГХА включает стадии образования каталитического *H*-комплекса. В *H*-комплексе протон выполняет две функции: во-первых, он активирует атом фосфора в электрофильной реакции, например со спиртом и, во-вторых, в процессе реакции протон переходит от фосфора к азоту и тем самым содействует разрыву связи P–N.^{70–72}



Из сказанного выше вытекает важное стереохимическое следствие: если используется хиральный катализатор, то каталитический *H*-комплекс также будет хиральным объектом. Поэтому при использовании хиральных катализаторов можно ожидать проявления стереоизбирательности в фосфорилировании. С учетом сказанного было осуществлено взаимодействие рацемического *N*-этиланилида 1,3-бутиленфосфористой кислоты с 1,2;5,6-диизопропилиден- α -D-глюкофуранозой (молярное отношение реагентов 2 : 1) в присутствии рацемического ГХ α -фенилэтиламина и (+)- и (–)-антиподов. Методом ЯМР ^{31}P показано, что при использовании рацемического катализатора образуется примерно равное количество двух диастереомеров. При использовании ГХ левовращающего амина получается на 10% больше одного из диастереомеров. Правовращающий ГХ обеспечивает примерно такое же преимущественное образование другого диа-

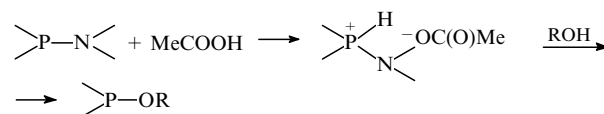
стереомера. Таким образом, было показано,^{70, 79} что применение оптически активных катализаторов может обеспечить стереоизбирательность при фосфорилировании АКФ. В дальнейшем этот факт был использован для более эффективного «контактирования» фосфамида с гидрохлоридом, включенным в его состав (соединение 13), что обеспечило эффективный внутримолекулярный катализ, приведший к резкому увеличению скоростей фосфорилирования и к существенной стереоизбирательности этого процесса при включении хирального фрагмента в состав «каталитической» части фосф(III)амида (14).⁸³



в. Фосфорилирование в присутствии карбоновых кислот и азолов

Открытие каталитического действия ГХА при алкоголизе АКФ привело к поиску новых вариантов ускорения этого вида фосфорилирования. Известно, что ГХА и фенолы имеют сопоставимые кислотные свойства. С учетом этого были проведены успешные опыты по фосфорилированию спиртов АКФ в присутствии фенола.⁸⁴ И таким образом, был экспериментально подтвержден факт катализа фенолом алкоголиза АКФ. К сожалению, в препаративном отношении этот вариант катализа не представлялся перспективным, так как в реакции образовывались не только искомые вещества, но и соответствующие феноловые эфиры.

Следующим этапом развития кислотного катализа явилось изучение алкоголиза АКФ в присутствии карбоновых кислот и было обнаружено ускорение фосфорилирования под влиянием уксусной кислоты.^{16, 25, 85} Это ускорение в ряде случаев оказалось очень существенным. Так, было показано,¹⁶ что триспиперидид фосфористой кислоты не реагирует с этанолом даже при его кипении, однако при добавлении в реакционную смесь уксусной кислоты фосфорилирование проходит уже при 20°C. Первоначально в качестве стартовой стадии предполагалось образование квазифосфониевого катиона.



Дальнейшее исследование каталитического действия уксусной кислоты показало, что она не только ускоряет, но и меняет направление некоторых реакций фосфамидов. Так, реакция амидов с алифатическими меркаптанами в присутствии уксусной кислоты идет с разрывом связи P–N,⁸⁵ а не по пути присоединения серы к исходным амидам, как это отмечалось в экспериментах без добавки катализатора.⁸⁶

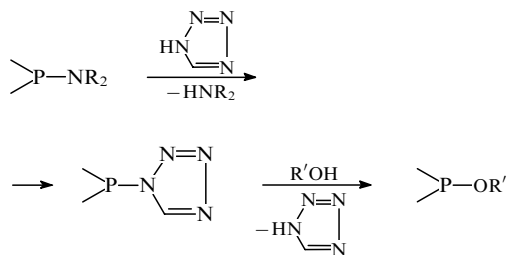
Механизм катализа карбоновыми кислотами исследовался только в первом приближении. Может быть в определенных условиях реализуется схема, соответствующая катализу ГХА, однако возможны и другие варианты. Показано,³⁷ что фенолиз АКФ в присутствии карбоновых кислот включает в себя образование ацилфосфитов, зафиксированных методом ЯМР ^{31}P . По-видимому, в проведенных опытах^{87, 88} ацилфосфиты фосфорилировали фенол с образованием фенолфосфитов и карбоновых кислот. Последние снова взаимодействовали с АКФ, образуя ацилфосфиты и т.д. Такая схема сегодня не является хорошо аргументированной. Обратим внимание на то, что ацилфосфиты могут подвергаться не только фенолизу (алкоголизу), но и аминолизу с образованием амидов карбоновых кислот и гидрофос-

форильных соединений.^{87–93} Кроме того, необходимо учитывать и нейтрализацию карбоновой кислоты выделяющимся вторичным амином. Отметим еще одно важное обстоятельство: имеются данные о каталитическом характере превращения АКТФ в ацилфосфиты,^{90, 91, 94} таким образом в ацилфосфитном варианте могут быть две каталитические стадии.

Алкоголиз АКТФ может катализироваться и другими кислотами, например амидодитиокарбаминовыми, а также их аммониевыми солями.⁹⁵

Поиск новых вариантов фосфорилирования привел к изучению активации алкоголиза с помощью свободных азолов, представляющих собой слабые N–H-кислоты. Обычно это 1*H*-тетразол ($pK_a \sim 4.8$) (см., например,^{96–99}), реже 1,2,4-триазол ($pK_a \sim 10$)^{100, 101} или азолы, кислотность которых усилена введением электроотрицательных заместителей в азольное ядро (4,5-дихлоримидазол, 3-хлор-1,2,4-триазол,^{100, 102} 5-*n*-нитрофенилтетразола и некоторые другие^{103, 104}).[†] С аналогичной целью используются и соли азолов, главным образом, тетразолид диизопропиламмония (см. например,^{106–114}). В оптимизированных условиях фосфорилирования сложных объектов достигнуты очень хорошие результаты — полное фосфорилирование за 2–3 мин при 20°C. Благодаря этому азольный вариант получил особенно широкое распространение, в том числе при использовании автоматов-синтезаторов при создании важных олигонуклеотидов (см. ниже).

Хуже обстоит дело с пониманием химизма азольного варианта фосфорилирования. Существенно, что в описанных экспериментах обычно использовались не каталитические, а эквимолекулярные или даже большие, чем эквимолекулярные, количества азолов по отношению к АКТФ. Такое положение затрудняет отнесение рассматриваемых реакций к каталитическим. В связи со сказанным отметим наблюдение в спектрах ЯМР ³¹P реакционных смесей, содержащих избыток тетразола, сигнала соответствующего продукту переамидирования — Р(III)-тетразолиду, который и рассматривается как промежуточный продукт.^{115–117}



Возможность образования Р(III)-тетразолидов послужила предметом нескольких специальных исследований, в которых подчеркивалась роль кислотности активаторов, способных по мнению авторов этих исследований^{100, 115, 117, 118} протонировать исходные АКТФ. Интересно, что удалось провести кинетические измерения в системе АКТФ—тетразол и подготовить некоторую схему общего процесса фосфорилирования спиртов (схема 1).¹¹⁸

К сожалению, углубленный анализ этой схемы не проведен. По этому вопросу можно сделать два замечания. Первое, авторы схемы не доказывают, а лишь постулируют протонирование АКТФ тетразолом. Второе, авторы не показали, что Р(III)-тетразолид является «маршрутным», а не тупиковым продуктом в системе стадий фосфорилирования спиртов с использованием обычных АКТФ. Последнее замечание является особенно важным в связи с публикацией данных¹¹⁹ о переэтерификации средних фосфитов в присутствии тетразола (схема 2). Имеются данные и об активации переэтерификации средних фосфитов 1,2,4-триазолом.¹²⁰

[†] В работе¹⁰⁵ последний активатор подвергается критике.

Схема 1

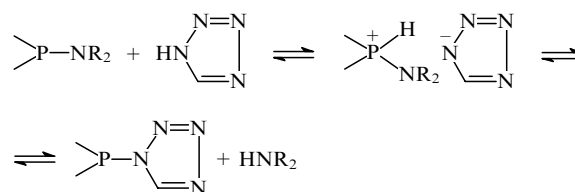
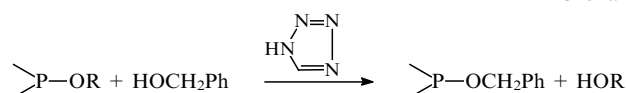


Схема 2



Приведенная реакция является родственной обсуждаемой нами, поскольку она также заключается в нуклеофильном замещении у атома трехвалентного фосфора в присутствии тетразола. Однако для этого случая трудно постулировать, как обязательную, стадию превращения алкилового эфира фосфористой кислоты в тетразолид: так как напротив, хорошо известны реакции противоположного типа. Следовательно, необходимо анализировать не только тетразолидные, но и другие способы активации. Авторам настоящего обзора представляется, что наиболее вероятной формой активации алкоголиза алкилфосфита является образование комплекса этого эфира с тетразолом.

Вернемся к вопросу о фосфорилировании спиртов АКТФ в присутствии тетразола. С учетом сказанного выше, мы предполагаем, что в этом случае может реализоваться общий кислотный катализ при превращении диалкиламидов в искомые эфиры либо в тетразолиды. Если же тетразолиды окажутся интермедиатами в синтезе эфиров, то и они, вероятно, будут нуждаться в содействии со стороны тетразола. Главным моментом катализа во всех этих случаях может быть образование и превращение соответствующих тетразольных комплексов. К сожалению, углубленные кинетические работы с введением в реакционную смесь каталитических количеств тетразола еще не проводились. Между тем в последнее время опубликована работа по применению триазола, свидетельствующая о стадии кислотного катализа в изучаемом процессе.¹⁰¹

2. Общие закономерности фосфорилирования спиртов и фенолов

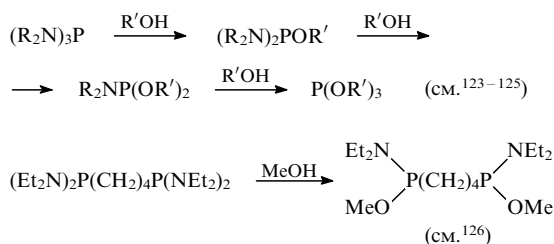
В настоящем разделе обзора рассмотрена зависимость фосфорилирующей способности АКТФ от их строения и некоторые смежные вопросы. Вторая часть раздела посвящена стереохимическим закономерностям фосфорилирования.

Кинетические исследования алкоголиза АКТФ малочисленны, и поэтому еще не созданы надежные корреляции, связывающие реакционную способность фосфамидов с их строением. Дело осложняется еще и тем, что в большинстве опубликованных статей упускалась из поля зрения проблема катализа и соответственно в них не проводилась специальная очистка фосфамидов от кислых примесей, не добавлялись в субстрат определенные количества выбранного катализатора. Между тем, сегодня все же можно говорить о некоторых качественных закономерностях, так как наиболее употребимые фосфамиды, используемые для фосфорилирования, обычно получали в разных лабораториях стандартным

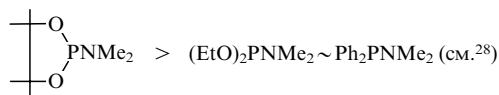
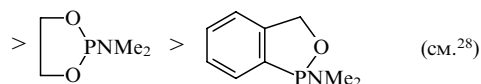
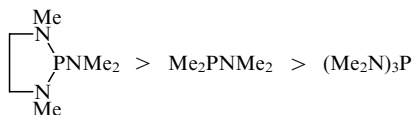
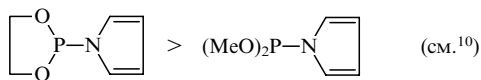
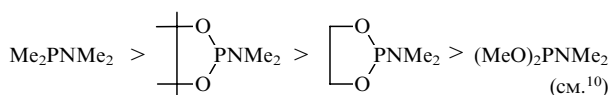
способом и, следовательно, они были загрязнены примерно равными количествами одинаковых примесей-активаторов (чаще всего ими являлись ГХА). Круг используемых спиртов почти всегда складывался из наиболее доступных стандартных представителей.

С учетом сказанных замечаний, можно отметить, что разветвленные спирты, как правило, проявляли меньшую склонность к фосфорилированию, чем линейные, а вторичные уступали первичным.^{10, 28, 84} Имеются данные о большей активности в фосфорилировании фенолов^{10, 24, 25, 28, 84} и кислых спиртов⁸⁴ по сравнению с обычными спиртами. Однако отмечено, что фосфорилирование фенолов в блоке может осложняться образованием межмолекулярных водородных связей, которые, однако, рвутся при нагревании системы фенол—АКТФ в ароматических растворителях. Использование такого приема делает фосфорилирование фенолов более эффективным.¹²¹ Внутримолекулярные водородные связи оказывают меньшее тормозящее влияние на ход фосфорилирования; однако при усилении этих связей, как это имеет место при переходе от 8-оксихинолина к 5,7-дибром-8-оксихинолину, фосфорилирование ухудшается.¹²²

Влияние структуры АКТФ на ход фосфорилирования выражается более сложными зависимостями. На многих примерах установлено, что триамиды фосфористой кислоты могут ступенчато замещать свои амидогруппы на алкоксилы.^{123–126}



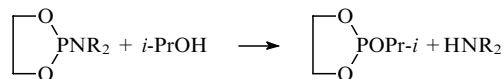
Следовательно, полные амиды являются более реакционноспособными соединениями, чем амидоэфир. Выявлены и некоторые тонкие закономерности в фосфорилировании, базирующиеся, однако, на относительно узком экспериментальном материале.^{10, 28} По реакционной способности амины могут быть расположены в следующий ряд:



Обратим внимание, что фосфорилирующая способность АКТФ некоторым образом коррелируется с их основностью. По-видимому, сегодня можно говорить об определяющей

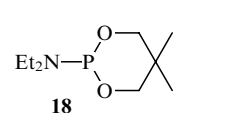
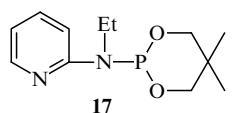
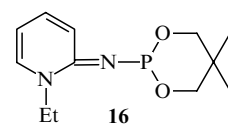
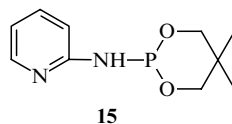
роли склонности АКТФ к комплексообразованию с кислотным катализатором, т.е. об их готовности к созданию каталитических комплексов.

Вторая сторона проблемы реакционной способности АКТФ, заключающаяся в выяснении роли заместителей у атома фосфора, рассмотрена более детально. Так, на примере реакции



установлено, что фосфорилирующая активность возрастает в следующем ряду заместителей у атома фосфора:²⁸ $N(Pr-i)_2 < NMe_2 < NMePh < NPh_2$. Обращает на себя внимание высокая фосфорилирующая активность моно- и дифениламинов, отмеченная ранее в работе¹²⁷. Исключение составляют фосфопириды, обладающие повышенной устойчивостью к алкоголизу.^{10, 71, 127, 128} Показано,⁷¹ что это связано с пассивностью неподеленной электронной пары пирида к образованию водородной связи и прототропии. Заметим далее, что в литературе опубликованы данные о высокой фосфорилирующей способности виниламидов кислот трехвалентного фосфора.⁴⁷ Суммируя сказанное, мы можем сделать вывод о том, что при фосфорилировании существует обратная зависимость между склонностью амидогруппы покидать атом фосфора и ее основностью. Интересно, что по данным работы²⁵ фенолиз АКТФ не подчиняется приведенным выше закономерностям. По-видимому, такие данные должны быть дополнительно проанализированы.

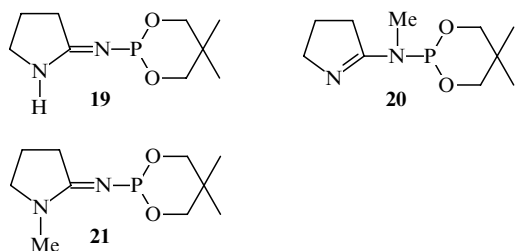
Обнаружение у анилидов высокой реакционной способности при алкоголизе послужило причиной распространения начатых работ на область родственных гетероциклических фосфамидов.^{129, 130} Так, были вовлечены в метанолиз фосфорилированный 2-аминопиридин **15** и два его производных **16** и **17**, этилированные по разным атомам азота.^{131, 132}



Изучение скоростей метанолиза этих соединений позволило сформулировать несколько важных выводов. 1) Фосфамиды **15** и **17** более реакционноспособны, чем диэтиламин неопентилфосфористой кислоты **18**. Таким образом, сделанное ранее наблюдение, касающееся высокой реакционной способности фосфанилидов, получило свое надежное подтверждение. 2) Фосфамиды **15** и **17** более реакционноспособны, чем фосфоимид **16**, следовательно, электронное строение в фрагменте $P-N-C-N$ имеет существенное значение для алкоголиза связи $P-N$. 3) Фосфамид **15**, в молекулах которого содержится вторичные атомы водорода, оказался значительно более активным, чем его *N*-этильные производные **16** и **17**. Более того, реагент **15** не нуждается в катализаторе при алкоголизе, а реагенты **16** и **17** — нуждаются. Значит, при превращении молекулы **15** осуществляется автокатализ.¹³²

Итак, из приведенных данных следует, что склонность АКТФ подвергаться алкоголизу может сильно регулироваться структурными особенностями этих соединений. Еще более интересная картина такого явления наблюдалась при изучении алкоголиза фосфорилированных 2-аминопиридоли-

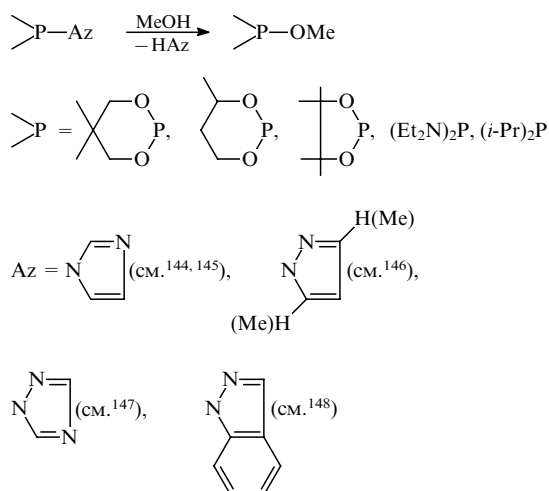
нов.^{131, 133, 134} В этом случае сопоставлены скорости метанолиза трех родственных производных **19–21** и показана преваляющая способность к замещению у реагента **19**.



Отличительной чертой структуры этого соединения является наличие подвижного атома водорода. В связи с этим, отметим факт большей реакционной способности производного пирролидина **19** по сравнению с таковой производного пиридина **15**. Этот факт позволяет сделать предположение о важной роли в фосфорилировании прототропии, которая более вероятна для фосфопирролидина **19**, чем для фосфопиридина **15**, являющегося ароматическим соединением.

При сопоставлении реагентов **20** и **21** проявляется зависимость, уже выявленная ранее на примере пиридинов: имин **21** уступает амиду **20**. Между тем, сравнение условий фосфорилирования этими веществами привело к неожиданному наблюдению — при алкоголизе реагент **21** не нуждается в катализаторе. По-видимому, это соединение, являясь одной из фосфорилированных форм амидина, проявляет высокую активность и вместе с молекулой спирта составляет каталитический комплекс для фосфорилирования. Конечно, **19** также является фосфорилированным амидином, однако в этом соединении фосфор находится в иминном конце системы амидина, что понижает ее основность.

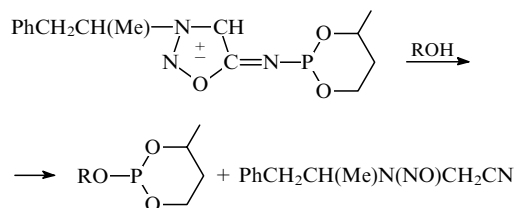
Внимание к фосфорилированным производным гетероциклов, как фосфорилирующим средствам для тонкого органического синтеза, сегодня особенно заострилось при изучении фосфоазолидов и родственных систем. Исследования в этом направлении начались с публикаций^{135, 136} и были активно продолжены в работах^{137–143}, в которых выделялись фосфоимидазолиды как наиболее активные препараты. В последнее время наметилась тенденция к расширению фронта поиска и систематизации результатов. В связи с этим, отметим цикл статей по синтезу различных фосфоазолидов и их фосфорилирующей способности.^{144–148}



Установлено, что реакционная способность P(III)-азолидов в этом случае существенно убывала в ряду диэфироазолидфосфиты > диамидазолидфосфиты > азолидфосфиниты и, в зависимости от природы азола, — в ряду имидазолид > пирозолид > триазолид > бензимидазолид.¹²⁰ Неожиданно

данном оказалось очень сильное влияние полярности растворителя на фосфорилирующую способность P(III)-азолидов, которая резко уменьшалась при переходе от ацетонитрила к хлороформу и еще сильнее — к диоксану и бензолу.¹²⁰ Известно, что азолы в неполярных растворителях существуют в виде линейных олигомеров или циклических тримеров.^{149, 150} С увеличением полярности растворителя эти самоассоциаты могут разрушаться, и на первый план выходит каталитическая функция азолов, что приводит к ускорению алкоголиза.

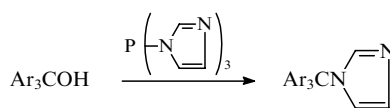
Продолжая рассмотрение алкоголиза гетероциклических фосф(III)амидов и имидов, укажем на результаты по фосфорилированию спиртов фосфосиднониминном, полученные на следующем примере:^{151, 152}



Эта реакция не имеет особых препаративных достоинств, однако она интересна тем, что не сопровождается накоплением в системе азотистого основания, поскольку выделяющийся сиднонимин сразу же изомеризуется в *N*-нитрозо-1-фенилизопропиламиноацетонитрил. Этот продукт имеет оптические свойства, сильно отличающиеся от фосфосиднонимина, поэтому можно легко изучать кинетику его превращений с привлечением УФ-спектроскопии, в том числе в разбавленных растворах.

В настоящее время получены первые данные и по исследованию алкоголиза гидразидов,¹⁵³ гидроксиламидов,¹⁵⁴ бензамидов¹⁵⁵ и гуанидидов¹⁵⁶ некоторых кислот трехвалентного фосфора. Все эти соединения обладают хорошей фосфорилирующей способностью, усиливающейся под действием кислотных катализаторов, однако какие-либо особенности, придающие им особую ценность, пока не отмечены.

Выше указывалось на достоинства фосфамидного метода фосфорилирования: мягкость условий и отсутствие побочных процессов. Это общее правило имеет немногочисленные исключения, о чем необходимо сказать в обзоре. Так, установлено, что фосфорилирование триарилкарбинолов имидазолидом фосфористой кислоты приводит не к ожидаемым продуктам, а к триарилимидазолиметанам.¹⁵⁷



Недостатком фосф(III)амидного метода также является непредсказуемость реакций некоторых элементоорганических производных АКТФ. Так, системы, содержащие связи C—Si (см.¹⁵⁸) и O—Si (см.^{19, 159}) могут при алкоголизе и фенолизе преимущественно расщеплять именно эти связи (схема 3).[†]

Рассмотрим влияние структурных факторов на направление алкоголиза и фенолиза циклических систем, в молекулах которых содержатся как экзо- так и эндофосфамидные связи. В литературе имеются данные по взаимодействию спиртов и фенолов, взятых в эквимолекулярном количестве по отношению к субстрату, с 2-диалкиламино-1,3,2-оксафосфоланом^{162–165} и фосфоринаном.^{166–170} Эти реакции приводят, главным образом, к разрыву экзоциклических связей (схема 4).

[†] Кислотный катализатор (тетразол) может однако изменить направление реакции в сторону разрыва связи P—N.^{160, 161}

Схема 3

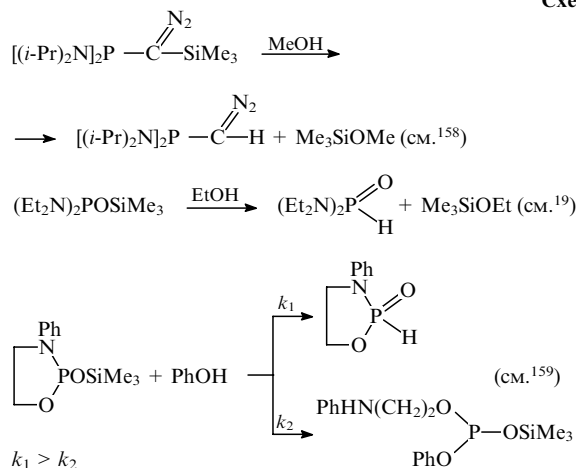
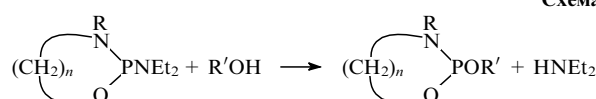
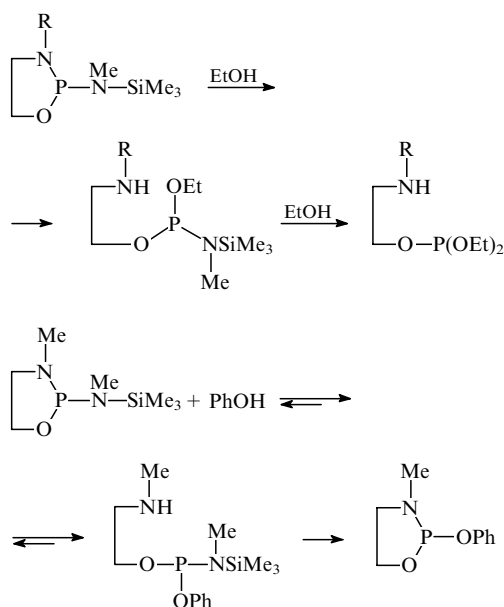


Схема 4



Оксазафосфоланы, имеющие экзоциклическую связь P—C, в алкоголизе эндоциклической связи P—N значительно превосходят по реакционной способности соответствующие 2-алкоксипроизводные, при этом введение алкильного заместителя в положение 5 оксазафосфоланового цикла приводит к существенной устойчивости P—N-связи.¹⁷¹

Однако алкоголиз оксазафосфоланов, содержащих экзоциклическую *N*-триметилсилил-*N*-метиламиногруппу, начинается с раскрытия эндоциклической связи P—N, а лишь затем — экзоциклической. При этом в случае фенолиза на второй стадии происходит опять закрытие цикла.¹⁷²



При наличии в молекулах экзоциклической *N,N*-бистриметилсилиламиногруппы¹⁷² и тризамещенных *P*-силильных и *P*-гермилльных групп¹⁷³ алкоголиз не затрагивает циклического остова молекул, а начинается с разрыва экзоциклических связей N—Si и P—Si(Ge) (схема 5).

Отметим своеобразие алкоголиза ациклических систем P—N—Si. При наличии в молекуле таких АКТФ двух типов триметилсилиламинных групп — вторичной и третичной, алкоголизу в первую очередь подвергается вторичная силиламиногруппа (схема 6).

Схема 5

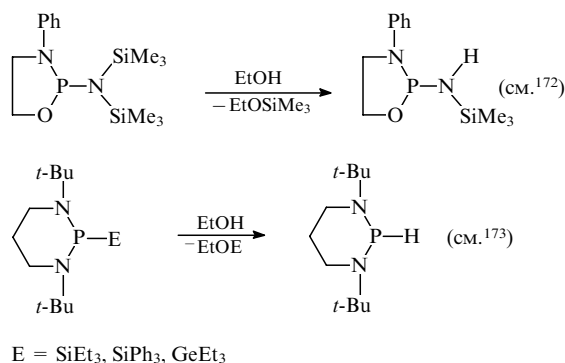
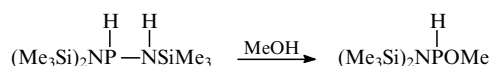
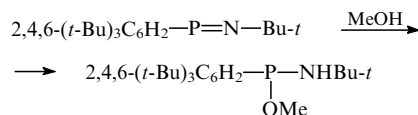


Схема 6

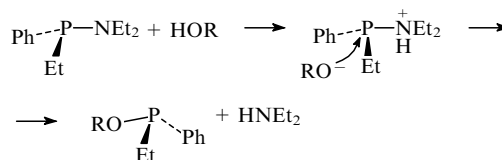


Наконец, следует упомянуть о возможности алкоголиза π-связи P=N в иминофосфинистых производных.^{175,176}

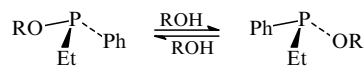


В случае применения избытка спирта возможен дальнейший алкоголиз уже за счет σ-связи P—N.

Изучение стереохимии замещения амидогрупп у атома P(III) представляет собой задачу, сложную для интерпретации, поскольку необходимо учитывать возможность инверсии фосфорного центра (особенно при повышенных температурах фосфорилирования) как у исходных АКТФ, так и у продуктов их реакции. Такая инверсия может легко проходить под действием кислотных примесей^{177,178} и других факторов, например за счет избытка спирта (перезэтерификация). Поэтому к ранним исследованиям, где не проводился строгий контроль чистоты исходных реагентов, следует относиться осторожно. Сказанное в первую очередь относится к публикациям по механизмам реакции оптически активных соединений, выводы о химизме которых делались лишь на основании измерений углов вращения реакционных смесей. Для примера укажем на работу¹⁷⁹, посвященную взаимодействию оптически активного диэтиламида этилфенилфосфинистой кислоты с метиловым, этиловым, *n*-пропиловым и изопропиловым спиртами. В описанных экспериментах наблюдалось падение угла оптического вращения. Эти результаты были объяснены двухплановым превращением. Во-первых, — собственным замещением, протекающим с обращением конфигурации у атома P(III).



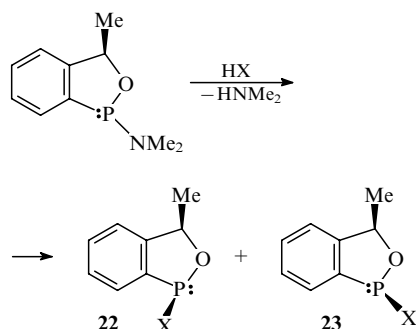
Во-вторых, — рацемизацией под действием избытка спирта.



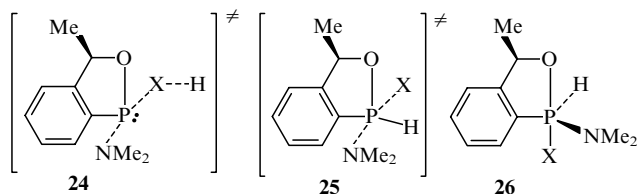
При этом в случае реакции с *n*-крезолом фиксировано сохранение конфигурации, что послужило основанием для объяснения механизма, включающего четырехчленное переходное состояние. В этой связи подчеркнем, что авторы

работы¹⁷⁹ проводили реакцию с крезолом в течение часа при 100°C и поэтому могли не увидеть первичной инверсии. К тому же по методу контроля они наблюдали лишь общее оптическое вращение смеси, и влияние первоначально обращенного продукта могло быть мало из-за его незначительного количества.

Более надежные результаты были получены при анализе стереохимических превращений диастереомеров методом спектроскопии ЯМР. Так, Нильсен и Дал^{41, 180} при взаимодействии с фенолом некоторых производных фосфанов методом ЯМР ¹H наблюдали первоначальную инверсию конфигурации атома фосфора и последующую инверсию для продукта реакции. Последнее привело к образованию термодинамически стабильного изомера (< 5 мин). Данные, полученные при изучении методом ЯМР на ядрах ¹H и ³¹P нуклеофильного замещения диастереомерно чистого бензооксофосфолена



где X = OMe, O*i*-Bu, OPh, NMe₂, N(CH₂)₅, NHPH, показали, что реакция с HX [X = OMe, OPh, N(CH₂)₅] при 25°C в CDCl₃ протекает с образованием двух продуктов 22 и 23, при этом сначала преимущественно получается продукт с инверсией конфигурации при фосфоре. Дальнейшие превращения приводят, очевидно, к равновесной смеси диастереомеров 22 и 23. При X = O*i*-Bu и NHPH скорость реакции меньше скорости инверсии, поэтому в данном случае была получена сразу равновесная смесь 22 и 23. Обычно предполагаемый механизм замещения у P(III) по типу S_N2(P) (см., например,²⁷) авторы считают невероятным по причине невыгодного диэкваториального расположения фосфоленового цикла в двух разных типах переходного состояния 24 и 25, и предполагают образование нового интермедиата типа 26.

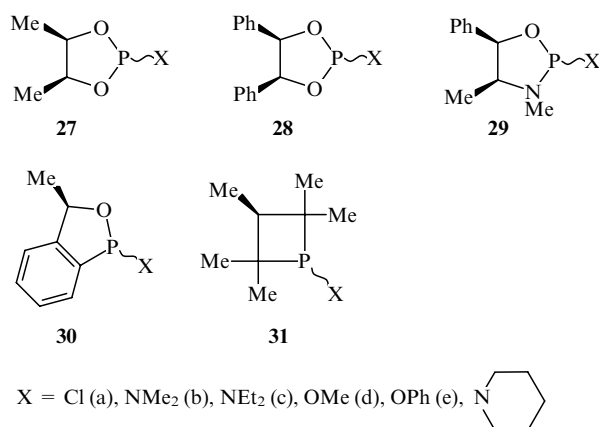


Таким образом, стереохимический результат реакции будет зависеть от того, какое псевдовращение (необходимое для того, чтобы поместить группу NMe₂ в аксиальное положение, благоприятное для ее удаления) 26 будет иметь более низкий энергетический барьер. Анализируя возможные псевдовращения, авторы делают вывод, что реакция происходит с предпочтительной инверсией, если водород окажется более апиофильным, чем NMe₂, что известно для случая подобных фосфанов.¹⁸¹

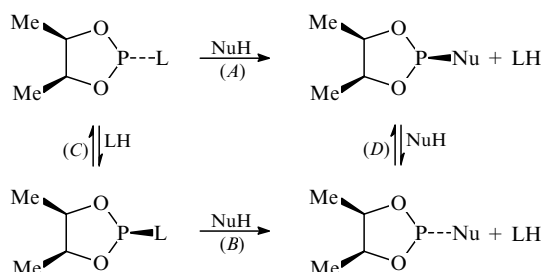
В развитие своих исследований Дал и Нильсен изучили стереохимию нуклеофильного замещения в субстратах 27–31 при реакции с MeO[–], MeOH + Et₃N (для соединений 27–31 с X = Cl), Et₃NH, PhOH, HCl, MeOH (схема 7).⁴¹

Большинство изучаемых соединений было конфигурационно стабильно (за исключением соединений с X = Cl) при 25°C только в очень чистом виде, и их изомеризация

Схема 7

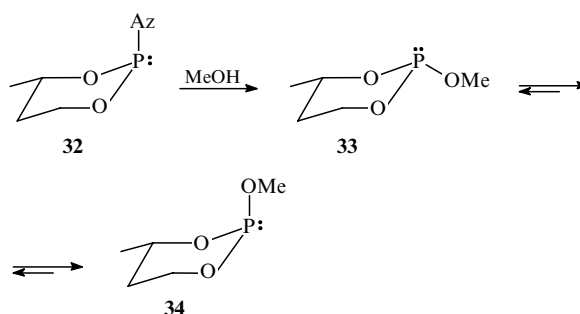


легко ускорялась нуклеофильными и кислотными примесями (влаги воздуха, спирты, амины, кислоты и т.п.). Приведенная ниже схема отражает различные возможности изомеризации соединений 27–31.



Чистая инверсия, по мнению авторов, возможна только тогда, когда реакции замещения (A и B) протекают много быстрее, чем изомеризации (C и D) (см. также¹⁷⁹). Был сделан вывод о том, что нуклеофильное замещение у АКТФ в большинстве случаев идет с полной инверсией. Отметим известную условность этого вывода. Действительно, многие фосфоциклические соединения трехвалентного фосфора с амидными группами обычно конфигурационно нестабильны, и поэтому в реакциях этих веществ отсутствует стереоселективность.

Более четкие результаты были получены при изучении стереодинамики метанолиза циклонесимметричных азолон кислот трехвалентного фосфора (КТФ), находящихся, как было показано,^{145–148} в *транс*-конфигурации с аксиально расположенным азолонным заместителем 32.



Методом спектроскопии ЯМР ³¹P было показано, что в отличие от диалкиламидов КТФ, алкоголиз проходит быстро уже при температуре 20°C (обращение конфигурации) и образуется лабильный эфир — изомер 33, который медленно переходит в стабильный эфир — изомер 34.

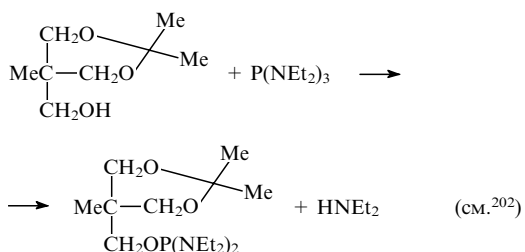
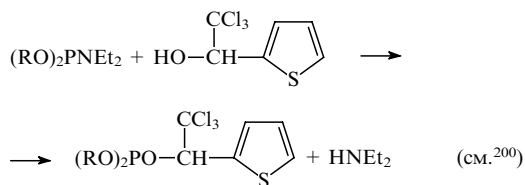
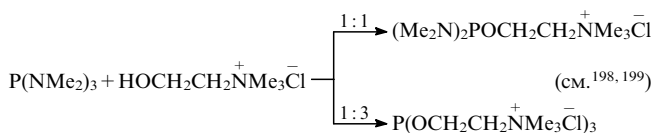
3. Амиды кислот трехвалентного фосфора в тонком органическом синтезе

Значительная часть публикаций по химии АКТФ посвящена вопросам использования этих соединений в тонком органическом синтезе. Такое положение определяется их доступностью, высокой реакционной способностью, удобством и мягкостью условий применения. Последнее обстоятельство позволяет направленно фосфорилировать сложные полифункциональные системы и избегать при этом изомеризаций, дегидратаций и других неприятных побочных процессов, которые часто имеют место при работе с хлорфосфитами и родственными им реагентами.

Ниже будут рассмотрены основные синтетические результаты, сгруппированные по признаку используемых в фосфорилировании типов гидроксильных соединений.

а. Фосфорилирование алканолов, фенолов и их функциональных производных

Фосфорилирование алканолов и фенолов АКТФ имеет общее значение и используется для получения эфиров (амидоэфиров) фосфористой, фосфонистой, фосфинистой и фосфорноватистой кислот. Первоначально эта реакция применялась для синтеза простейших производных упомянутых классов соединений и уже в этой области была признана не только удобной, но и препаративно целесообразной,^{123–125} в том числе и для синтеза пространственно затрудненных производных фенолов.^{182, 183} В дальнейшем фосфамидный метод стал широко использоваться для получения различных функционализированных систем, молекулы которых содержат атом трехвалентного фосфора: фосфорилированных аминокислот,^{2, 184–189} и амидоспиртов,^{190–197} холинов,^{198, 199} полигалогенированных спиртов,^{200, 201} частично ацетилированных триолов^{167, 168, 183, 184, 202–211} и т.д. Для иллюстрации приведем некоторые примеры.



Фосфорилирование функционализированных спиртов может сопровождаться дополнительными реакциями, благодаря чему расширяются возможности классического синтеза и открываются простые пути получения очень интересных соединений (схема 8).^{212, 213–217}

В ряде случаев при фосфорилировании создаются сложные системы, которые в дальнейшем претерпевают элиминирование гидрофосфорильных соединений. В частности, таким образом, предложено получать 2-аллилиминотиазолдин (схема 9).²¹⁸

Схема 8

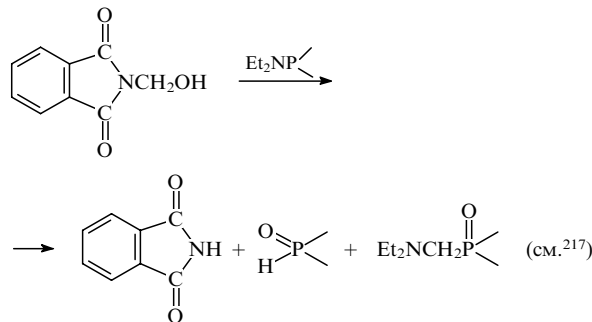
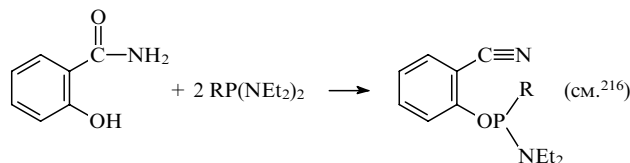
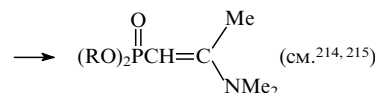
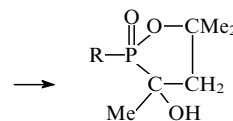
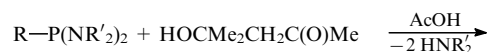
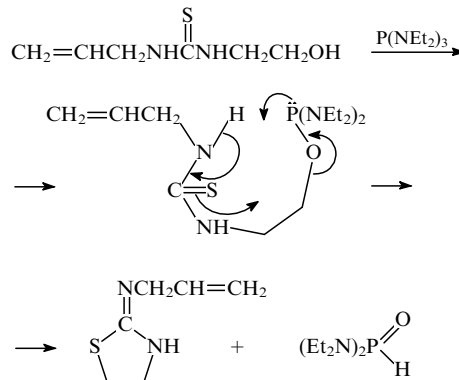
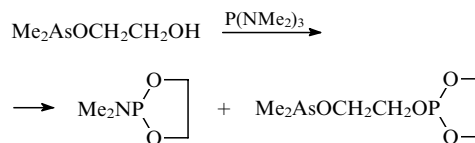


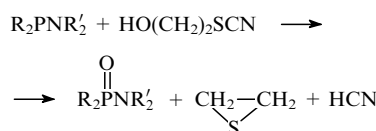
Схема 9



Направление приведенных выше превращений достаточно ясно трактуется авторами цитируемых работ. Между тем, некоторые из описанных в литературе явлений еще не получили должного объяснения; к ним, например, относится двойное фосфорилирование диметиларсенилированного этиленгликоля.²¹⁹



Функционализированные спирты, способные генерировать электрофильные частицы, могут реагировать с АКТФ не по схеме фосфорилирования. Так, например, амидофосфиты взаимодействуют с роданоспиртами.²²⁰

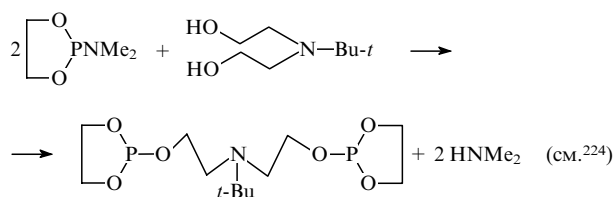
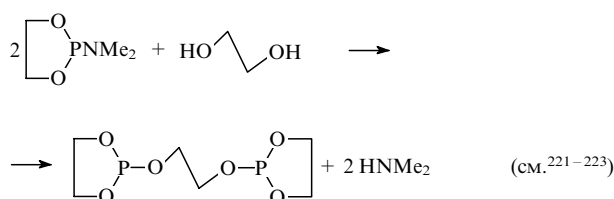


6. Фосфорилирование диолов

Изучению реакций в системе АКТФ—диол посвящено большое число публикаций, что объясняется химическим разнообразием осуществленных процессов и важностью полученных продуктов. На ход фосфорилирования оказывают влияние многие факторы: природа реагентов, их соотношение, условия реакции, а также особенности полученных продуктов. Это привело в ряде случаев к затруднениям в анализе полученных результатов и далее — к ошибочным выводам. В дальнейшем эти выводы пересматривались.

Можно выделить следующие линии фосфорилирования диолов: 1) бисфосфорилирование, затрагивающее обе гидроксильные группы диола и заканчивающееся образованием дифосфорной системы; 2) монофосфорилирование, приводящее к фосфогидроксилам; 3) циклофосфорилирование и циклоолигофосфорилирование. Кроме этого необходимо указать и на возможность комбинирования разных направлений, а также поликонденсаций, приводящих к полимерным эфирам. Последняя возможность будет рассматриваться отдельно.

Бисфосфорилирование гликолей и двухатомных фенолов исследовано широко. Опубликована серия работ, посвященных использованию моноамидов кислот трехвалентного фосфора, взятых в молекулярном отношении с гликолями 1:2. При этом обычно образуются диэфиры, например^{221–224}



Заметим, что альтернативный метод (хлорфосфитный) дает плохие результаты из-за взаимодействия выделяющегося хлористого водорода с новым реакционным центром.

Хорошо проходят многие реакции с ди- и триаминами КТФ (схема 10).²²⁵⁻²²⁷

Соединение **A** интересно тем, что оно в найденных условиях может реагировать с эквимолекулярным количеством 2,2-ди-*n*-оксифенилпропана (ДИАН), превращаясь в фосфоциклическую систему, являющуюся первым представителем нового класса краун-эфиров, в молекулах которых чередуются ариленовые остатки и атомы трехвалентного фосфора (схема 11).²²⁶

В экспериментах с диолами, в молекулах которых гидроксилы сближены в пространстве, типичными являются реакции не бициклофосфорилирования, а циклизации. При этом половина от введенного в реакцию фосфамида не вступает в реакцию. Примером этому является фосфорилирование пирокатехина и его производных гексаалкилтриаминами фосфористой кислоты (схема 12).^{228–234}

Схема 10

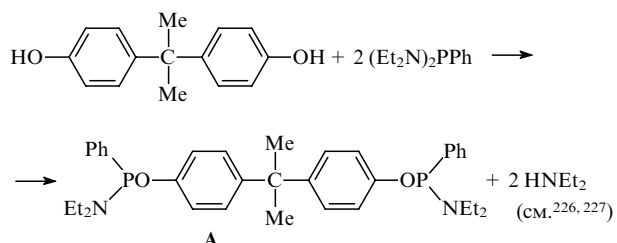
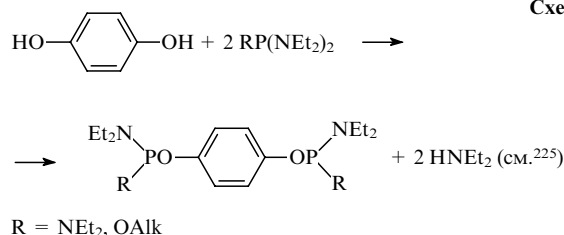


Схема 11

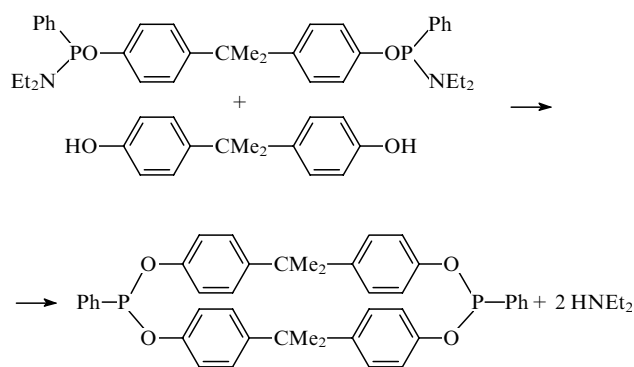
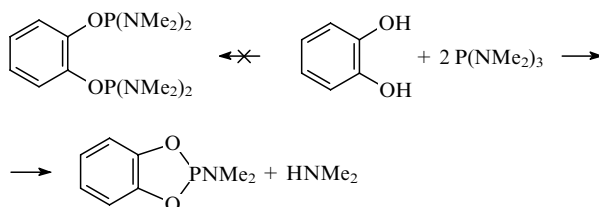
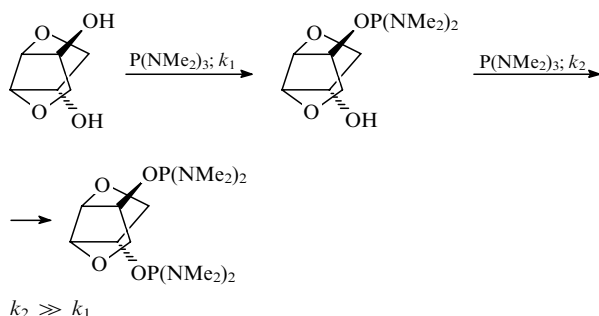


Схема 12



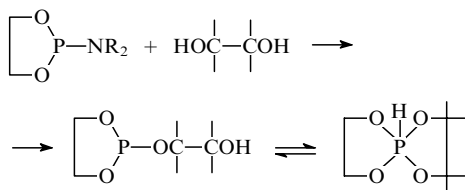
Заслуживает особого внимания взаимодействие триамидов фосфористой кислоты с 1,4;3,6-диангидроманнитом. В этом случае спиртовые гидроксилы у исходного соединения сближены в пространстве не так сильно, как у пирокатехина, поэтому фосфоциклизация затруднена.^{235, 236} В то же время акт первичного фосфорилирования приводит к оригинальной ситуации: свободный гидроксил интермедиата, по-видимому, оказывается более реакционноспособным, чем гидроксил исходного диола, активность которого уменьшается из-за образования внутримолекулярных водородных связей. Реакционная способность интермедиата проявляется даже в том,



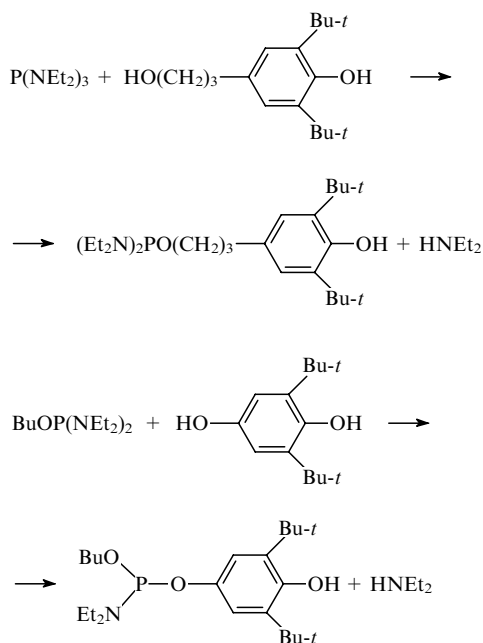
что при взаимодействии эквимольных количеств диангидроманнита и гексаметилтриамида фосфористой кислоты образуется, главным образом, бисфосфорилированный продукт и остается не вступивший в реакцию диангидроманнит.²³⁷

Таким образом, геометрические особенности исходных диолов могут существенным образом регулировать характер их фосфорилирования.

Монофосфорилирование диолов эквимолекулярным количеством фосф(III)амида редко дает хорошие результаты. Наиболее подробно изучена группа реакций по взаимодействию циклических амидов кислот трехвалентного фосфора с 1,2-диолами. В этом случае образующийся первично фосфоспирт проявлял склонность к кольчатоцепной таутомерии.



Положение таутомерного равновесия определяется структурой соединений, растворителями и температурой. Обычно оно полностью или преимущественно сдвигается в сторону образования формы с пятикоординированным фосфором — гидроспирофосфоранов. История этого вопроса и глубина его изучения отражена в серии обзоров.^{238–242} Иной результат отмечен при фосфорилировании диолов, гидроксильные группы которых имеют разную химическую природу: одна из них пространственно открытая, другая — экранированная. К этим диолам можно отнести 4-(γ-окси-пропил)-2,6-ди-*трет*-бутилфенол²⁴³ и 2,6-ди-*трет*-бутилгидрохинон.²¹⁰ В этом случае ди- и триамиды фосфористой кислоты взаимодействуют с эквимолекулярным количеством диола региоизбирательно.

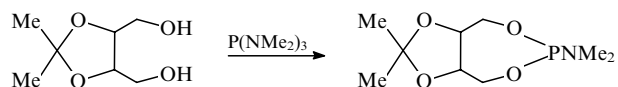


Полученные фосфитофенолы — вполне устойчивые соединения. Они перегоняются в глубоком вакууме и вступают в реакцию фосфорилирования посторонних нуклеофилов за счет своего фосфамидного фрагмента.

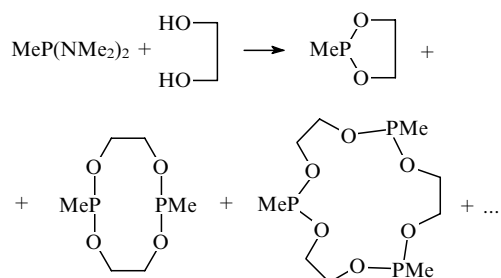
Циклофосфорилирование и циклоолигофосфорилирование диолов АКФ исследовано всесторонне. Показано, что ди- и триамиды фосфористой кислоты препаративно фосфоциклизуют 1,2-,^{142, 229, 244–247} 1,3-,^{142, 244, 248, 249} 1,4-алканди-

олы^{142, 250–253} с образованием соответствующих 1,3,2-диоксафосфациклов.

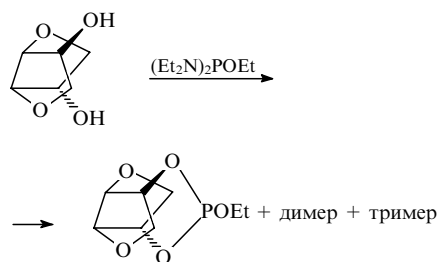
Эти фосфамиды аналогично циклофосфорилируют и функциональные производные диолов,^{254–257} например, 2,3-изопропилиден-D-треит.²⁵⁷



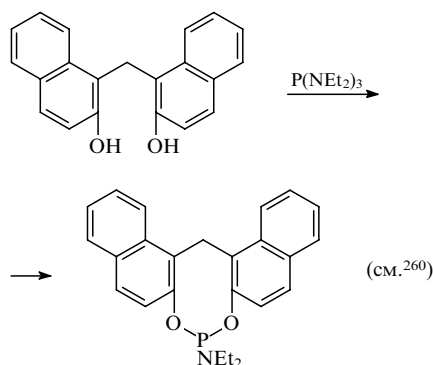
Многие из полученных таким способом фосфациклов используются в решении стереохимических задач и в синтезе практически важных соединений. Очень интересно, что фосфорилирование диамидами фосфонистых кислот 1,2- и 1,3-алкандиолов приводит к композиции моно- и олигоциклов, находящихся между собой в равновесии, например²⁵⁸



Недавно удалось распространить циклофосфорилирование на случай 1,4;3,6-диангидроманнита и установить также параллельное образование моноцикло- и трициклофосфорилированных (уже не фосфонистых, а фосфористых) систем.²³⁶

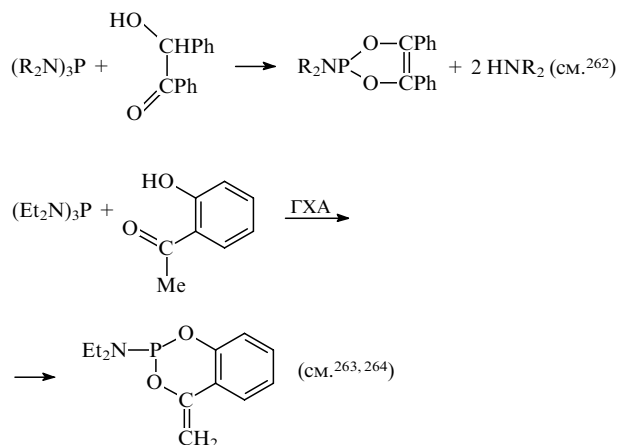


Нормальное циклофосфорилирование наблюдается с пирокатехином,^{228–232} *о*-нафтодиолами^{259, 260} и другими двухатомными фенолами, молекулы которых содержат оближенные в пространстве гидроксильные группы.



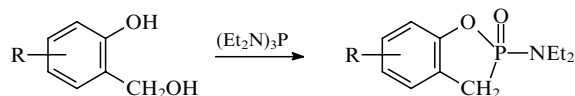
о-Диолы, относящиеся к ароматическим гетероциклам — 2,3-диоксипиридин²⁶¹ и 2,3-диоксихиноксалин²⁵⁹ также образуют с АКФ фосфациклы. Отметим, однако, неодинаковость препаративных условий этих циклизаций. Последний из диолов, по-видимому, из-за высокой прочности своих межмолекулярных водородных связей циклофосфорилируется с большим трудом.

Заслуживает внимания и легкое циклофосфорилирование оксикетонов, вступающих в реакцию в своих енольных формах при условии пространственного сближения гидроксильных групп.²⁶²

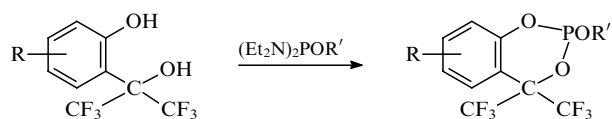


Последняя реакция интересна тем, что она приводит к указанной циклизации только в присутствии ГХА, чистые фосфамиды с *o*-ацетилфенолом образуют бензоксафосфоланы.^{263, 264}

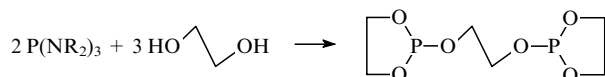
Ряд авторов пытался осуществить циклофосфорилирование салигинина или родственных ему *o*-метилфенолов с образованием бензофосфоринанов. Эти попытки оказались безуспешными: вместо ожидаемого соединения получались бензоксафосфоланы.²⁶⁵



Было сделано предположение, что центральная роль в таких реакциях принадлежит бензильным катионам, легко образующимся после первичного фосфорилирования. С учетом сказанного в циклофосфорилировании были использованы бистрифторметильные производные салигинина, что привело к успешному синтезу ранее неизвестных бензодиоксафосфоринанов.²⁶⁶



Заключая тему циклофосфорилирования диолов укажем на интересные случаи комбинирования реакций, приводящие в конечном счете к получению циклических дифосфитов. Для этого требуются соответствующие соотношения реагентов. Особенно хорошо такое комбинирование проходит с 1,2-диолами, например, этиленгликолем.^{221, 222}



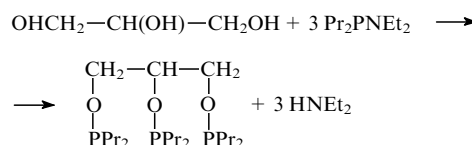
в. Фосфорилирование три- и высших олигоолов

В круг популярных фосфорилирующих реагентов АКФФ были введены в тот период, когда в органической химии определилась как актуальная проблема исследования каркасных систем. Появилась необходимость в разработке направленных путей синтеза фосфорных каркасов. Такая задача была выполнена в ряде передовых научных центров путем циклофосфорилирования олигоолов амидами фосфористой

и фосфонистой кислот. Очень важно, что уже на первых этапах работы по дизайну и изучению свойств фосфакаркасов были достигнуты принципиальные результаты, в том числе обнаружены оригинальные стереоэлектронные взаимодействия и другие структурные эффекты.

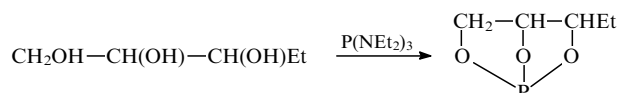
Работы рассматриваемого направления часто сложны в экспериментальном отношении и поэтому до сих пор не существует хорошо структурированного массива информации. С учетом сказанного авторы обзора провели градацию опубликованного материала по формальному признаку — количеству гидроксильных групп в молекулах фосфорилируемых олигоолов.

Фосфорилирование триолов. В литературе описано фосфорилирование глицерина с образованием открытых триэфиров и фосфациклов. Триэфирам посвящена лишь одна публикация, сообщающая о взаимодействии с диэтиламидом дипропилфосфинистой кислоты.²⁶⁷



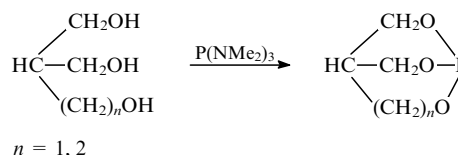
Отмечено, что используемый фосфамид в этом случае проявляет более низкую реакционную способность, нежели при фосфорилировании других спиртов.

Следует указать, что глицерин является плохим партнером и в бициклофосфорилировании с использованием трифункциональных производных фосфористой кислоты. При этом сложности с фосфорилированием дополняются неустойчивостью целевого продукта, имеющего напряженное центральное звено.²⁶⁸ В то же время терминальнозамещенные глицерины, например 1,2,3-пентантриол, гладко бициклофосфорилируются с образованием устойчивых эфиров.²⁶⁹



Возможно, в этом случае молекулы бициклофосфитов испытывают стереоэлектронные взаимодействия с участием терминальных заместителей, приводящие к изменению параметров валентных связей и, следовательно, к понижению углового напряжения; кроме того, здесь возможно сказывается эффект типа Торпе – Ингольда.

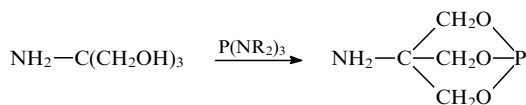
Еще лучше получаются родственные бициклофосфиты при обработке триаминами фосфористой кислоты линейных триолов с более разьединенными гидроксильными группами: 1,2,4-бутантриола,^{270–273} 1,2,5-пентантриола,²⁷⁴ а также родственных или разветвленных систем — 1,1,1-триметилметана,²⁷⁰ 1,1,2-триметилэтана.²⁷⁵



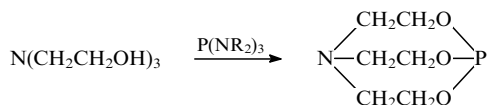
Во всех случаях образуются стабильные, каркасные бициклофосфиты, в молекулах которых сконденсированы 1,3,2-диоксафосфолановые, 1,3,2-диоксафосфоринановые и 1,3,2-диоксафосфепановые кольца. Такие каркасы получили широкое использование в тонком органическом синтезе и координационной химии. Они привлекли к себе внимание и представителей физико-химической биологии²⁷⁶ в связи со способностью регулировать мембранный транспорт.[†]

[†] Подробнее синтез фосфакаркасов будет рассмотрен в разделе, посвященном фосфитам углеводов.

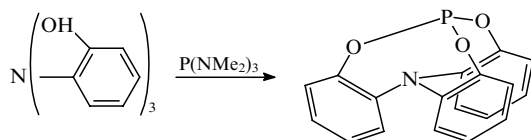
Триамиды фосфористой кислоты могут взаимодействовать и с трис- β -оксиметилами.²⁷⁷



В этом случае формируется фосфорный каркас, молекулы которого содержат два сконденсированных между собой шестичленных цикла и свободную аминогруппу. Рассматриваемый аминифосфит является ценным лигандом для получения металлокомплексных катализаторов, способных растворяться в водных системах.²⁷⁷ Формально близкая в структурном отношении очень лабильная система, получившая название фосфатрана, синтезирована при взаимодействии триэаноламина с триадами фосфористой кислоты.²⁷⁸⁻²⁸²

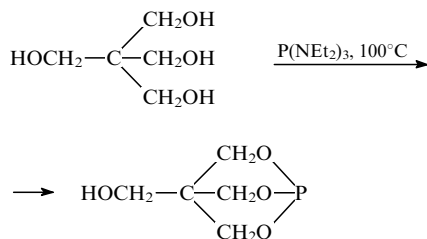


Каркасный аминифосфит, подобный описанному выше, но имеющий в качестве основных алкиленовых элементов не этиленовые, а *o*-фениленовые радикалы, синтезирован фосфорилированием трис-(*o*-оксифенил)амин гексаметила триадами фосфористой кислоты.²⁸³



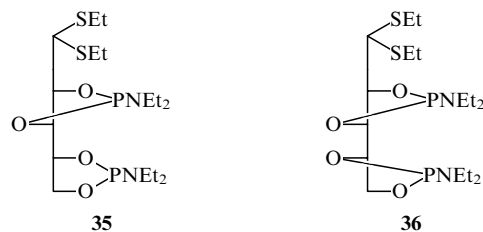
Этот фосфит относится к жестким каркасам типа «клетки». Атомы фосфора и азота в нем не сближены и поэтому не взаимодействуют между собой, как это имеет место в фосфатране. По-видимому, он представляет интерес для создания супрамолекулярных конструкций.

Фосфорилирование тетраолов. Все публикации «тетраольного» направления касались лишь проблемы циклофосфорилирования. К перспективным субстратам для циклофосфорилирования в первую очередь можно отнести пентаэритрит. Этот симметричный тетраол является доступным соединением, и на его основе были спланированы различные синтезы. Частично они уже выполнены. Так сообщено, что при нагревании пентаэритрита с эквимолекулярным количеством гексаэтилтриада фосфористой кислоты образуется симметричный каркасный фосфит — 4-метилол-2,6,7-три-окса-1-фосфабицикло[2.2.2]октан.²⁷⁰

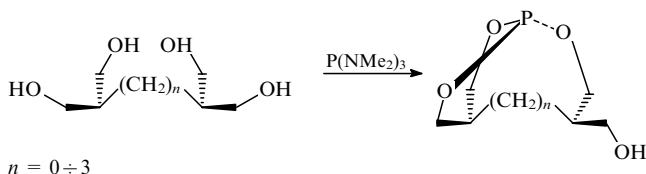


Это соединение представляет большой интерес для последующих превращений, а также для использования в качестве стабилизатора материалов и лиганда в синтезе металлокомплексов.

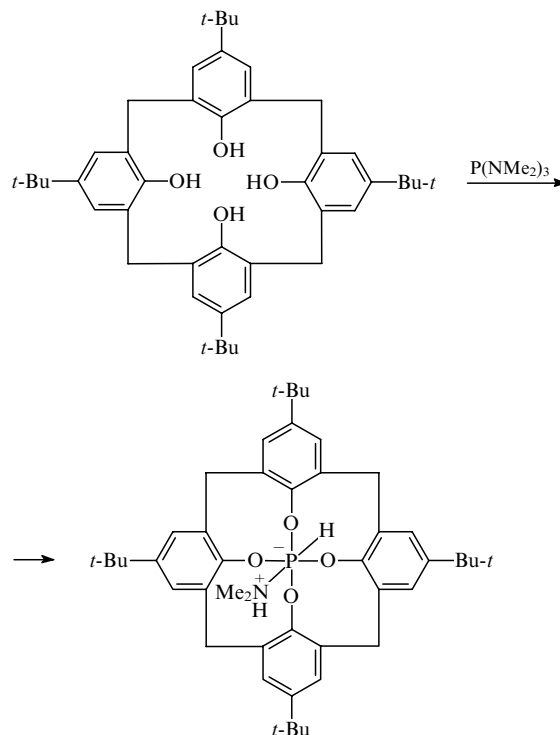
Бисциклофосфорилируются с триадидафосфитом и 1,1-диэтилгидроацетали альдопентоз — D-ксилозы и L-арабинозы с образованием соединений **35** и **36**.²⁸⁴



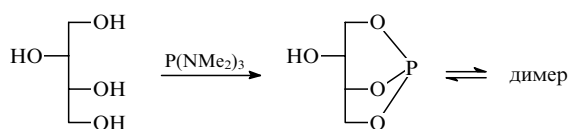
Группа $\alpha,\alpha,\omega,\omega$ -тетраметилолалканов была изучена в реакции с эквимолекулярным количеством гексаметила триада фосфористой кислоты.²⁷⁵



Очень интересной представляется работа по взаимодействию *n*-(*tert*-бутил)каликс[4]арена и гексаметила триада фосфористой кислоты, взятых в эквимолекулярном соотношении.²⁸⁵ В этом случае происходит тройное фосфорилирование каликсарена, приводящее к формированию бициклофосфита, атом фосфора которого оказывается очень сближенным с невступившим в реакцию фенольным гидроксильным. Из-за пространственного сближения этих групп они легко реагируют между собой, что приводит к появлению фосфорановой структуры. Последняя присоединяет молекулу выделяющегося диметиламина. Конечно, описанный путь отражает лишь одну из версий маршрута реакции. Детальное изучение этого процесса может привести нас к открытию новых особенностей превращений уплотненных каркасных фосфабициклов.



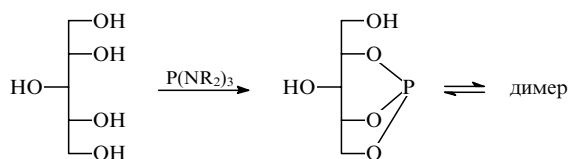
Иной характер имеет фосфорилирование триадами фосфористой кислоты трента, являющегося конформационно лабильным тетраолом. При взаимодействии эквимолекулярных количеств реагентов первоначально образуется смесь продуктов. В дальнейшем она переходит в 1,2,4-бициклофосфит, который может обратимо димеризоваться.²⁸⁶



Вся информация об этих реакциях получена лишь методом ЯМР ^{31}P спектроскопии.²⁸⁶

Фосфорилирование высших полиолов. Фосфорилирование высших полиолов АКТФ приводит к образованию сложных продуктов,^{287–289} строение которых было надежно установлено только с помощью методов ЯМР-спектроскопии и РСА.

Так, ксилит в контакте с эквимолекулярным количеством триамида фосфористой кислоты ведет себя аналогично тренту.²⁸⁶



Более перспективной представляется реакция с триамидом фосфористой кислоты маннита: в этом случае удалось получить бисбициклофосфит — продукт полного фосфорилирования гексаола.²⁹⁰

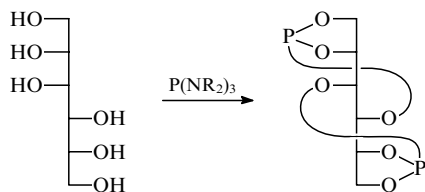
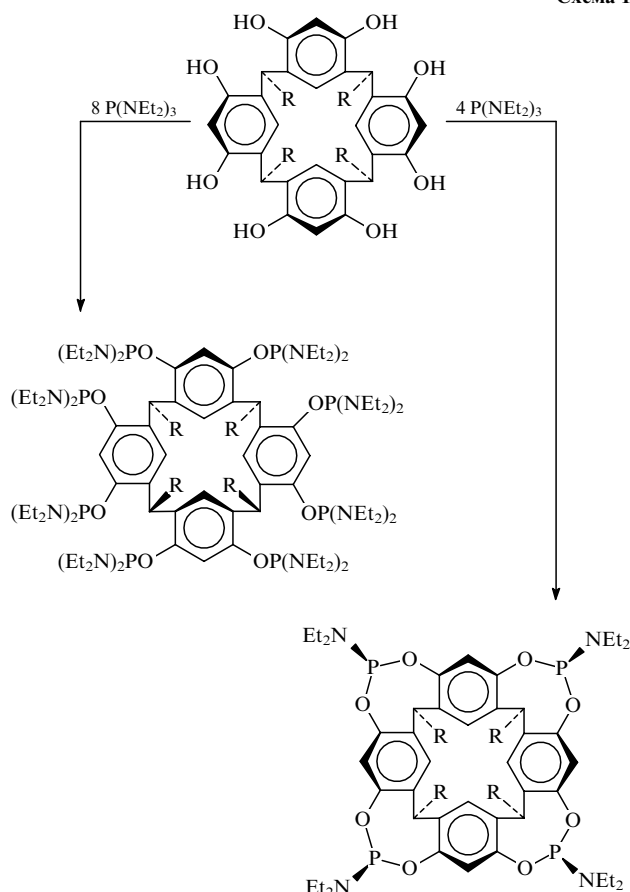


Схема 13



Заметим, что аналогичная реакция с треххлористым фосфором дает значительно худшие результаты из-за частичного замещения гидроксильных на атомы хлора. Строение и пространственная конфигурация полученного соединения доказана методом РСА.²⁹¹

Фосфорилирование и циклофосфорилирование исследовалось и в ряду ароматических октаолов при создании лигандов для получения супрамолекулярных систем. Так показано,^{292, 293} что октагидрокси[14]метациклофан при обработке восьмикратным молекулярным количеством гексаэтилтриамида фосфористой кислоты образует октаамидофосфит, а четырехкратным — тетрациклическое производное, которое является первым надежно описанным представителем фосфорсодержащих кавитандов (схема 13).

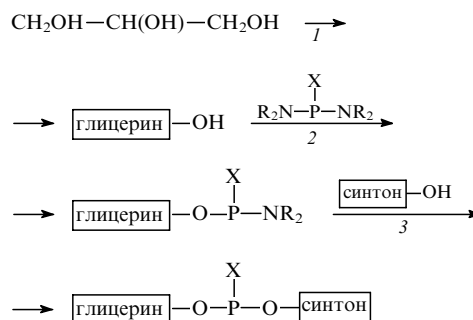
4. Амиды кислот трехвалентного фосфора в химии природных соединений

Развитие методов фосфорорганической химии во многом определяет прогресс физико-химической биологии. Так, в последние 10–15 лет благодаря активному использованию реагентов трехвалентного фосфора, особенно АКТФ, были достигнуты принципиальные результаты в синтезе олигонуклеотидов, фосфорилированных сахаров, фосфолипидов и других фосфорсодержащих природных соединений, а также их аналогов по фосфорсодержащей функциональной группе. Это нашло отражение в публикации серии обзоров, в которых обсуждались вопросы использования фосфамидов в дизайне конкретных классов природных веществ.^{294–304} Публикация этих обзоров помогла нам в написании настоящей работы, поскольку избавила от трудновыполнимой задачи и исчерпывающего цитирования большой массы статей, однотипных с точки зрения фосфорорганической химии, и тем самым сделала возможным привлечь внимание читателей к принципам фосфамидного синтеза и современным тенденциям в его использовании.

а. Синтез фосфолипидов

Наиболее распространенными в природе фосфолипидами являются глицерофосфаты, особенно фосфатидные кислоты и их разнообразные производные. Эти соединения выполняют исключительно важные биологические функции, их синтезу уделяется огромное внимание.^{304–306}

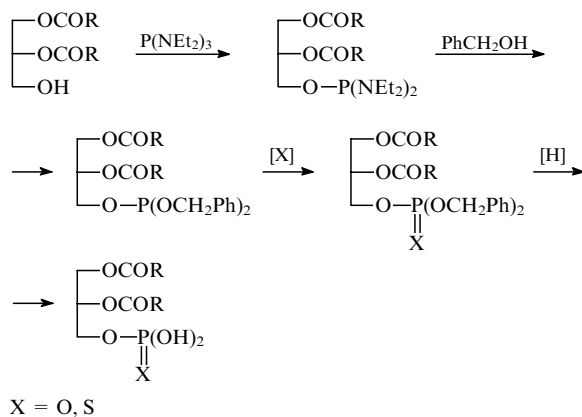
Поэтому мы начинаем настоящий раздел обзора с рассмотрения использования АКТФ в дизайне глицерофосфатидов и их Р-аналогов. Разработанная в последние годы стратегия рассматриваемых синтезов обычно предполагает выполнение следующих этапов: 1) получение одноольных производных глицерина — 1,2- или 1,3-ацеталей, либо 1,2- или 1,3-диацилатов; 2) фосфорилирование производных глицерина за счет алкоголиза фосфамидной связи подходящего АКТФ; 3) окислительные и другие необходимые превращения, приводящие к фосфатидным кислотам либо иным простейшим фосфоглицеридам, и конструирование сложного фосфоглицерида путем введения в состав глицерофосфитного блока дополнительного синтона за счет алкоголиза



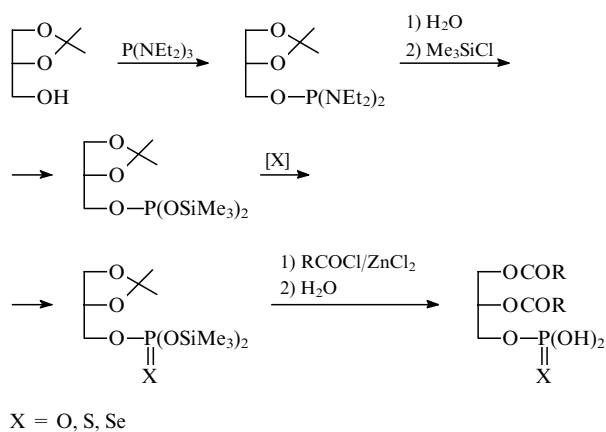
второй фосфамидной связи подобранным синтетическим эквивалентом этого синтона.

Этот процесс заканчивается окислительными реакциями и необходимыми превращениями, приводящими к получению искоемых сложных глицерофосфолипидов.

Приведенная выше общая схема к настоящему времени воплощена в многочисленных синтезах различных по природе фосфолипидов, при этом все они выполнены на основе узкого набора исходных реагентов и с использованием удобных в работе синтетических приемов.³⁰⁴ Рассмотрим синтезы фосфатидных кислот. Эти соединения можно получать из 1,2- или 1,3-ацилглицеринов, которые вводятся в реакцию с АКТФ с последующими окислительными реакциями и снятием защитных групп, например^{307, 308}



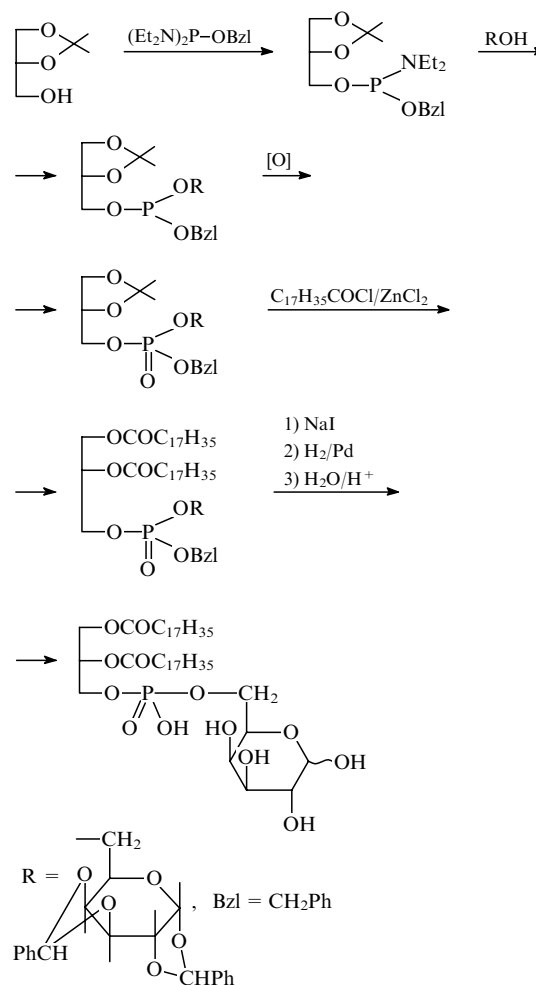
Использование диацилглицеринов в фосфорилировании вызвало опасение, поскольку выделяющийся вторичный амин, вообще говоря, может присоединиться по карбонильной группе ацилатов, что приведет к их частичному дезацилированию либо изомеризации. Были проведены специальные исследования, показавшие как можно избежать этих осложнений.^{308, 309} Параллельно был предложен аналогичный вариант синтеза, основанный на использовании ацеталей глицерина вместо ацилатов. Ацетали глицерина являются доступными и удобными в работе соединениями. Они легко фосфорилируются АКТФ без побочных процессов, после чего переводятся гидролизом в диолы, которые далее подвергаются ацилированию. К сожалению, этот путь в препаративном отношении затруднителен и требует скрупулезного подбора условий.¹⁸⁷ Поэтому был разработан значительно более простой и эффективный процесс — прямое ацилирование ацеталей.^{310–313} В дальнейшем общая схема получения фосфатидных кислот была дополнена и другими улучшениями.³⁰⁴



Подчеркнем, что предлагаемое решение сделало реально доступными не только фосфатидные кислоты, но и их тио- и селеноаналоги. Эти аналоги сразу же стали успешно исполь-

зоваться для решения важных научных задач, например, для изучения с помощью метода ЯМР ³¹P фазовых переходов в липидных мембранах.^{314, 315}

Еще более перспективно применение амидофосфитного синтеза для получения сложных природных фосфатидов и их аналогов. Для этого глицероамидофосфиты вводят^{295, 304} в реакцию с аминоспиртами, глицеринами, сахарами, миоинозитом, аминокислотами и др., при этом образуются соответствующие эфиры и амиды фосфатидных кислот.[†] Для иллюстрации приведем схему синтеза 6'-(1,2-дистеароилглицеро-3-фосфо)-D-галактозы.^{204, 207}



Похожим образом получали и гликофосфолипиды, содержащие в своем составе остаток D-глюкозы^{185, 207} и дисахарида — мальтозы.³¹⁶

Рассматриваемый метод был применен и для получения принципиально новых конструкций, например, фосфатидных производных пространственно затрудненных фенолов (схема 14).^{182, 183} Полученные таким образом препараты являются мембраноадресованными биоантиоксидантами.

Заслуживают внимания и реакции глицеродиамидофосфитов с диолами^{188, 206, 317} и аминоспиртами.^{186, 187} В этих случаях, как и при фосфорилировании замещенных глицеринов амидами соответствующих алкилен- или алкиленамидофосфористых кислот, образуются разнообразные глицерофосфацкланы. Последние имеют хорошие перспективы для синтетического использования (схема 15).

[†] В ряде случаев целесообразно применять альтернативный подход, согласно которому замещенный глицерин, в составе молекул которого имеются остатки сахаров, аминоспиртов и т.д., фосфорилируется амидофосфитами.

Схема 14

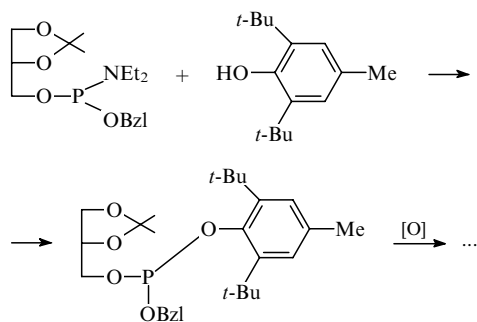
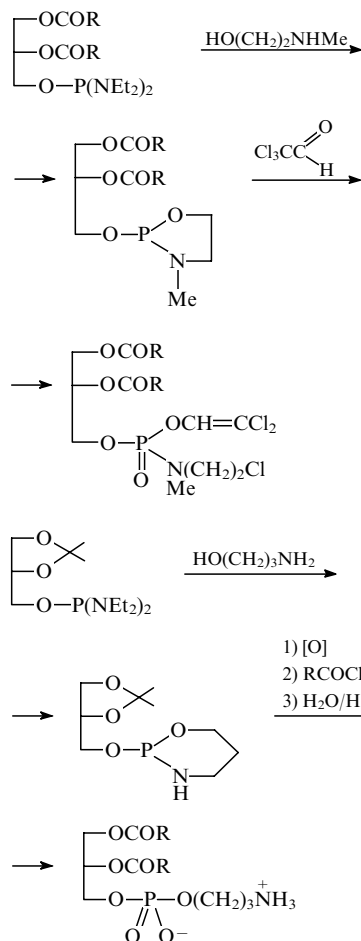
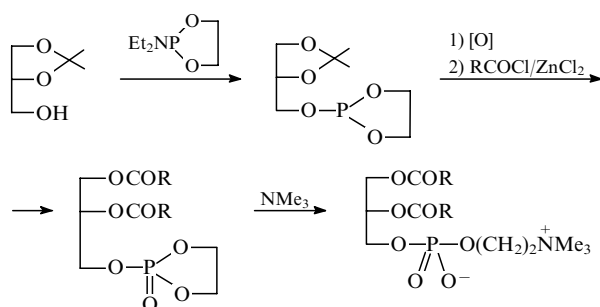


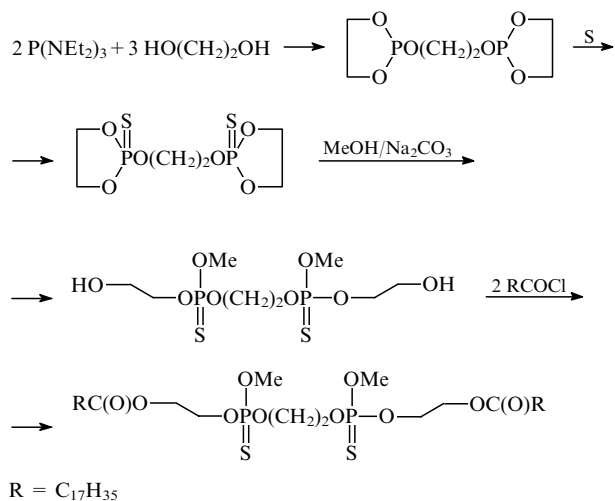
Схема 15



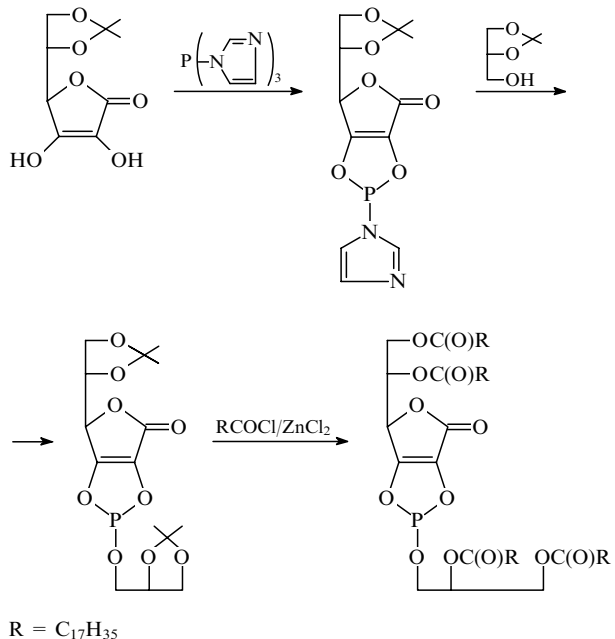
В процессе изучения таких глицерофосфациклов была открыта перспективная реакция — алкилирование алкенилциклофосфитами третичных аминов и других нуклеофилов.^{188, 206, 317–325} Приведем простой путь синтеза лецитинов, основанный на этой реакции.



Успех в разработке глицерофосфитоамидных синтезов явился толчком для проведения исследований в области химии диольных фосфолипидов. Была осуществлена серия полезных превращений, приводящих как к простейшим дифосфитам так и к весьма сложным и труднодоступным другими способами веществам.³²⁶



Значительно более сложную задачу составляло создание липидных систем на основе аскорбиновой кислоты.³²⁷ С этой целью 5,6-изопропилиденаскорбиновая кислота циклофосфорилировалась мягкодействующими азолидами фосфористой кислоты с образованием аскорбинофосфолена. Полученный продукт далее выступал фосфорилирующим средством в реакции с 1,2-изопропилиденглицерином.

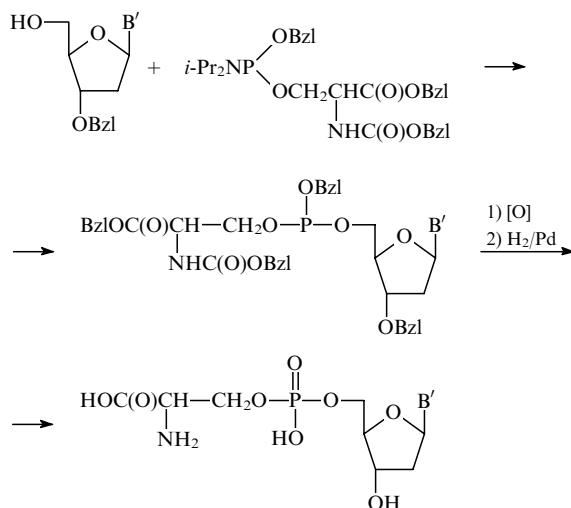


В последний период проводились изящные исследования по использованию АКТФ для получения церамидофосфорных систем. Показано, что при взаимодействии 3-бензоилцерамида с бис(диизопропиламида)-β-цианоэтилфосфитом в присутствии тетразола образуется амидофосфит, который далее упомянутыми выше методами может превращаться в весьма сложные фосфатные и тиофосфатные системы. Для иллюстрации приведем одну из последних работ³²⁸ (схема 16).

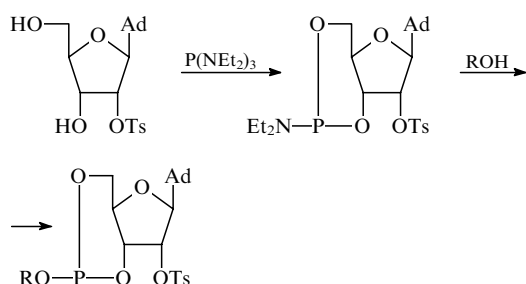
Заметим, что полупродукт (37) и соответствующий диамидофосфит могут быть гидролизваны с образованием гидрофосфорильных соединений, относящихся к классам

мер, аминокислые радикалы, способствующие выполнению тонких структурных исследований функций нуклеотидных композиций.^{348, 349}

Внимание исследователей привлекло также фосфорилирование и такими АКФ, в состав которых входят остатки аминокислот либо других биомолекул. В этом случае синтез приводит к созданию шарнирной части нуклеопротеидов либо других сложных систем. Для иллюстрации приведем синтез фосфосеринового шарнира.³⁵⁰



В связи с большой важностью аденозин(тимидин)моноциклофосфатов были проведены исследования по синтезу их фосфитных и фосфонитных аналогов.^{332, 351 – 357}



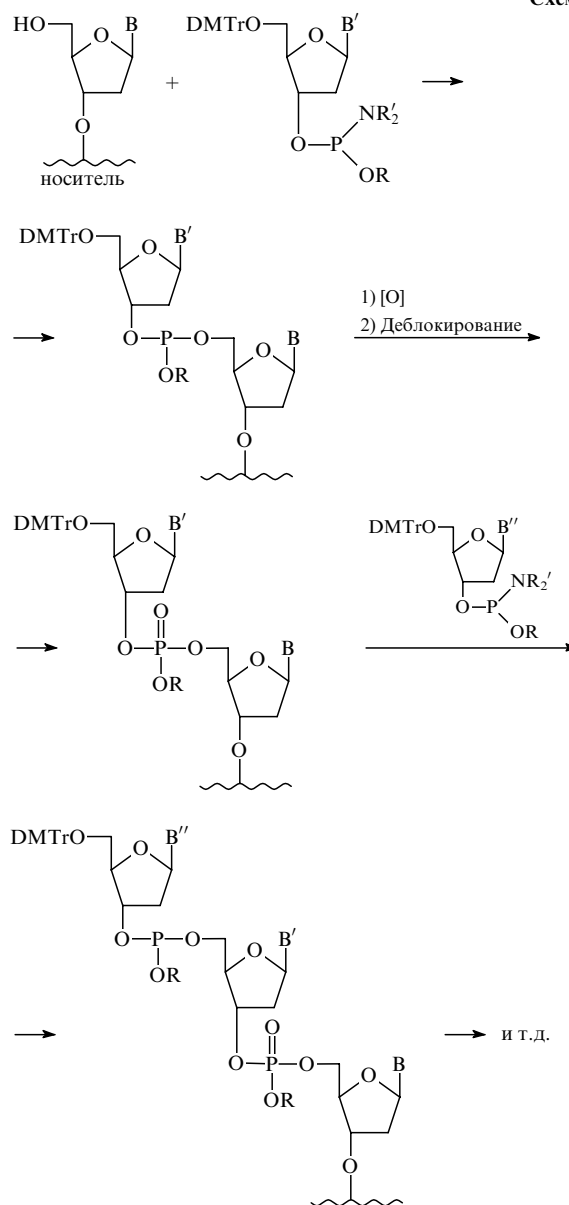
Полученные соединения вовлекались в алкилирование по Арбузову, окисление и другие реакции.

По-видимому, наибольшее число публикаций посвящено использованию фосфамидов для создания межнуклеотидной связи, и особенно для получения этим способом олигонуклеотидов. Отработанные приемы относительно легкого и быстрого синтеза разнообразных высших олигонуклеотидов сегодня революционизировали ряд направлений молекулярной биологии и геной инженерии.^{300 – 302, 333} Приведем в общем виде наиболее употребляемую схему синтеза олигонуклеотидов (схема 17).

Отметим, что олигонуклеотидные конденсации чаще всего проводят на твердых носителях с использованием автоматических синтезаторов, обеспечивающих высокую эффективность процесса. Достаточно сказать, что типовой шаг фосфорилирования занимает в этих установках несколько минут при 20°C. Существенно, что сегодня стали доступны как коммерческие препараты нуклеозидамофосфиты, являющиеся основными реагентами указанных конденсаций.^{358, 359}

По более сложной программе проходит и синтез олигонуклеотидов.^{104, 340, 359 – 361} Очень важно, что наряду с олигонуклеотидами по амидофосфитной схеме можно получать и их фосфонатные,^{362 – 364} амидофосфатные,^{106, 344, 365 – 367} тимо-,^{344, 365, 368 – 370} и дитиофосфатные^{371 – 375} аналоги, используя богатый арсенал химии трехвалентного фосфора.

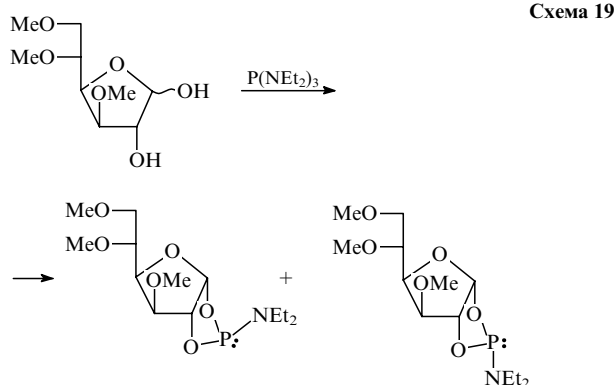
Схема 17



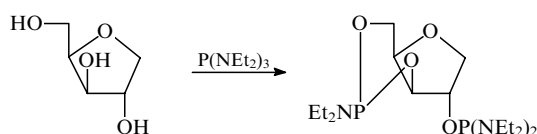
DMTr — диметокситрифенилметил

Для проведения работ в молекулярной биологии представляют большой интерес решения, позволяющие на основе нуклеозидамофосфитов и диольных олигомеров, например олигоэтиленгликолей, собирать сложные конструкции, объединяющие олигонуклеотидные и иные цепи. Этой современной проблеме посвящен специальный обзор³⁰², вышедший в 1993 г.

Наконец, фосфорилирование нуклеозидов АКФ, дополненное гидролизом, сульфогидролизом либо ацидолизом, позволяет получать первичные^{338, 376 – 383} и вторичные^{342, 367} нуклеозидфосфиты, амидофосфиты³⁸⁴ и тиофосфиты,³⁷¹ которые сегодня активно применяются в разнообразных гидрофосфорильных и тиофосфорильных синтезах. Приведем новую схему получения олигонуклеотидов с использованием двух разных типов гидрофосфорильных соединений (схема 18).³⁸⁴

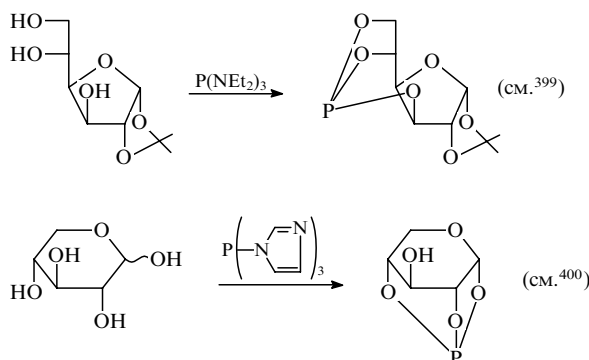


ольных систем проходит по-разному. Разъединенные в пространстве гидроксильные, как это имеет место у ксилитана, фосфорилируются с образованием дифосфитов.³⁹²



Такие дифосфиты начали исследоваться как лиганды для получения хелатных металлокомплексных систем, имеющих перспективу применения в энантиоселективном катализе.^{392, 393}

Моносахариды — триолы и тетраолы со сближенными гидроксильными группами — фосфорилируются особенно легко, превращаясь при этом в бициклофосфиты, например



В последнем случае, как это видно из приведенной реакции, происходит избирательное бициклофосфорилирование, направление которого определяется пространственными особенностями сахара.

При развитии фосфамидного метода бициклофосфорилирования частичнозамещенных и незамещенных моносахаридов была получена большая группа каркасных систем. Они оказались интересными объектами исследований в аспекте стереохимии, реакционной способности, а также практического использования. Итоги работ по изучению синтеза, пространственной организации и превращений этих новых фосфакаркасов были подведены недавно в специальной обзорной статье³⁰³.

г. Фосфорилирование других природных соединений

Аминокислоты и пептиды, в молекулах которых содержатся остатки кислот пятивалентного фосфора, широко исследуются, при этом ведется поиск реакций на основе новых методов фосфорорганической химии.^{401–403} В развитие этих работ начато изучение фосфорилирования оксиаминокарбонных кислот различными АКТФ, например, диизопропил-

амидом ди-(4-хлорбензил)фосфористой кислоты⁴⁰⁴ и бисдиизопропиламидом бензилфосфористой кислоты.^{350, 405} В дальнейшем полученные фосфиты аминокислот вводились в окислительные реакции или использовались как фосфорилирующие средства.

Стероидные соединения относительно мало исследовались в фосфорилировании. Следует отметить, что недавно начались работы по фосфорилированию холестерина и других стероидов различными амидами фосфористых кислот.^{95, 406–409} По-видимому, на основе полученных производных будет перспективно проводить синтез разнообразных биорегуляторов, адресация которых может осуществляться стероидной частью молекулярной системы.

Параллельно со стероидами проведено фосфорилирование α -токоферола.^{95, 407, 410, 411} Вероятно, эти работы представляют интерес в плане развития исследования биоантиоксидантов и других систем.

В последний период четко определился интерес к направленному фосфорилированию миоинозита^{251–253, 412–415} и его дезоксипроизводных^{413, 416} амидоэфирами фосфористых кислот. Начатые исследования предприняты главным образом в связи с разработкой эффективных методов синтеза сложных фосфолипидов и созданием нацеленных не на ДНК цитостатиков.⁴¹⁷

Для фосфорилирования моносахаридов и других олигоомеров АКТФ стали привычными реагентами в связи с синтезом соответствующих первичных фосфитов. Последние сегодня успешно используются в синтезе тейхоевых кислот,^{418, 419} капсулярных полисахаридов.^{420, 421} Наконец, АКТФ применялись в синтезе разнообразных биотинсодержащих амидофосфитов,^{422–424} амидофосфитных производных алкалоида фагаронина⁴²⁵ и макроциклических олигоэфиролгодезоксинуклеотидных гибридных соединений с целью «узнавания» ДНК (см. ⁴²⁶). К сожалению, фосфорилирование алкалоидов, разнообразных растительных фенолов, терпеноидов и прочих полифункциональных природных соединений с использованием АКТФ практически не исследовано.

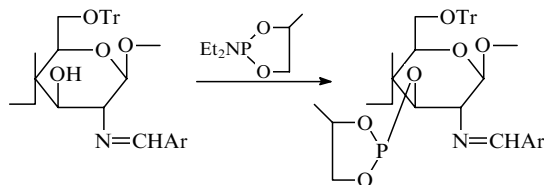
5. Амиды кислот трехвалентного фосфора в синтезе фосфорсодержащих полимеров

В макромолекулярной химии также начали использоваться АКТФ. Работы в этой области можно разделить на два направления: 1) введение фосфора в состав гидроксилсодержащих полимеров; 2) поликонденсационный процесс с участием ди- и других олигоолов.

Первое направление наиболее подробно изучено применительно к природным полимерам. Так, показано, что безводная целлюлоза в гетерогенной системе при нагревании до 80–120°C фосфорилируется гексаэтилтриамидом фосфористой кислоты, различными амидофосфитами, а также диэтиламидом диэтилфосфинистой кислоты.^{427, 428} В реакции с последним реагентом удалось проследить за глубиной замещения и добиться степени фосфорилирования $\gamma = 180$. Интересно, что полученный фосфинит в отличие от исходной целлюлозы обладает способностью растворяться в некоторых органических растворителях.

Лучшими фосфорилирующими средствами оказались азолы фосфористой и дифенилфосфинистой кислот, которые модифицируют целлюлозу при 20–50°C с достижением высоких степеней фосфорилирования.⁴²⁹ Полученные продукты при взаимодействии с растворами хлористого палладия или бис(π -аллилпалладий)хлорида дают гетерогенные субкатализаторы гидрирования. Такие системы в мягких условиях показали высокую каталитическую активность в гидрировании стирола.⁴²⁹ Очень важно, что упомянутые полимерные комплексы превосходят по своей эффективности комплексы, полученные с использованием хлорангидридов соответствующих кислот трехвалентного фосфора.⁴³⁰

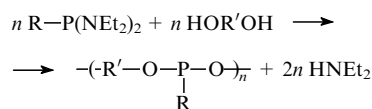
В самое последнее время удалось осуществить фосфорилирование органорастворимых производных хитозана.⁴³¹



Цитированная работа является первым сообщением по фосфорилированию хитозана вообще. Из других природных гидроксилсодержащих полимеров в фосфорилирование АКТФ удалось вовлечь лишь лигнин.⁴³² Свойства полученных эфиров подробно не исследовались.

Имеются указания и о фосфорилировании АКТФ синтетических гидроксилсодержащих олиго- и высокомолекулярных смол^{433–435} и полиаллилового спирта.⁴³⁶ Синтезированные продукты изучаются в аспекте получения полимерных пестицидов и в других перспективных технических направлениях.⁴³⁷

Второе направление по использованию АКТФ в макромолекулярной химии включает в себя работы по фосфорилированию гликолей²⁴⁴ и двухатомных фенолов⁴³⁸ эквимолекулярными количествами диамидов фосфонистых и алкилфосфористых кислот. К сожалению, этот внешне простой случай поликонденсации дополняется параллельным образованием монофосфорных циклов²⁴⁴ и соответствующих макроциклических систем,⁴³⁸ благодаря чему молекулярные массы образующихся продуктов невелики. Можно думать, что использование фосфамидов последнего поколения, например, фосф(III)азолидов, позволит эффективно проводить поликонденсацию при низких температурах и благодаря этому избежать перехода линейных систем в циклические.



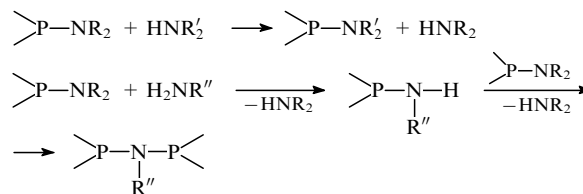
В поликонденсациях с АКТФ были использованы гекситы,²⁸⁸ а также метилглюкозид.⁴³⁹ В этих случаях при выбранных соотношениях реагентов и найденных условиях получены олиго- и высокомолекулярные фосфорсодержащие полимеры, представляющие практический интерес, например, как добавки в смазки и как стабилизаторы.⁴⁴⁰

В целом рассматриваемая область еще не получила должного развития в связи с отмеченными выше сложностями и с тем, что внимание специалистов по фосфорилированию было в значительной степени отвлечено на яркие задачи, выдвигаемые молекулярной биологией и генной инженерией. Однако логика развития химии трехвалентного фосфора и макромолекулярной химии ориентирует нас на выполнение второго витка спирали развития проблемы. Об этом же заявляют потребности смежных наук, особенно координационной химии. Действительно, при всем внимании к макромолекулярным лигандам и комплексам на их основе, сегодня отмечается пренебрежение к очень перспективному полифосфитным, амидофосфитным и фосфонитным лигандам. Оптимальный путь создания таких лигандов может быть основан в первую очередь на достижениях химии АКТФ.

III. Фосфорилирование аминов

Алкоголиз, фенолиз и аминелиз АКТФ в принципе являются родственными реакциями, кроме того, они сопоставимы по своей результативности и экспериментальным условиям.

Однако предварительный анализ этих превращений указывает и на их различия. Во-первых, аминелиз в отличие от алкоголиза и фенолиза, может включать в себя не только однократные, но и двухкратные акты фосфорилирования при использовании в качестве субстратов вторичных и первичных аминов.[†]



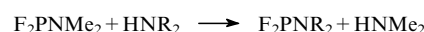
Во-вторых, перечисленные реакции существенно различаются между собой по строению интермедиатов. В случае алкоголиза и фенолиза уходящие и вступающие группы имеют в своей основе различные атомы (азот и кислород), а в случае аминелиза — одинаковые. Такое положение затрудняет выяснение маршрута перемещений водорода, входящего в состав интермедиата, особенно сложно это сделать при наличии у атома азота нескольких водородных атомов, занимающих в пространстве разное положение.

Отмеченные обстоятельства, по-видимому, сказались на отставании исследований переамидирования АКТФ от изучения соответствующих реакций со спиртами и фенолами. Все же использованные методы переамидирования уже позволили решить ряд интересных и перспективных задач, особенно в области химии сложных фосфациклов и азотсодержащих природных соединений.

1. История вопроса. Основные особенности реакций амидов кислот трехвалентного фосфора с аминами

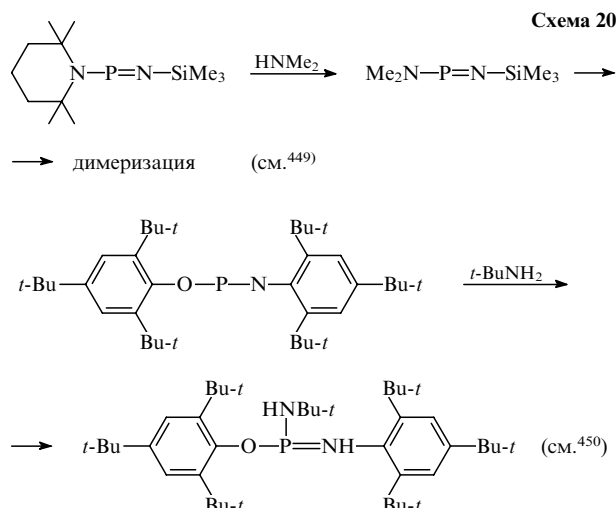
Первые упоминания о возможности взаимодействия АКТФ с аминами, приводящего к переамидированию, относятся к концу 50-х и началу 60-х годов.^{135, 441} Работы начального периода затрагивали простейшие случаи переамидирования и не связывались с решением сложных научных проблем. В проведенных экспериментах, как правило, отгонялся легкокипящий амин (чаще всего диэтиламин), являющийся одним из продуктов реакции.^{15, 36, 123, 124, 442–446} При этом примерно одинаковые результаты фиксировались при работе с амидами фосфинистых, фосфонистых и фосфористых кислот.⁴⁴⁷ Ди- и триамиды этих кислот использовались для полного и частичного переамидирования. При этом в качестве субстратов выбирались моно- и полифункциональные амины разной химической природы.

Во всех исследованиях фиксировалась высокая реакционная способность фосфамидной функции. В связи со сказанным отметим, что даже диметиламид дифторфосфористой кислоты при взаимодействии с высшими вторичными аминами затрагивает именно эту, а не фторфосфорную функцию.⁴⁴⁸



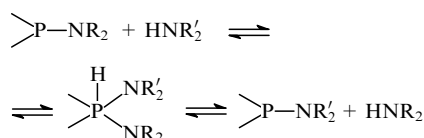
В последнее время начались исследования взаимодействия первичных и вторичных аминов с иминофосфенистыми соединениями. Здесь показаны разные возможности расщепления σ - и π -связей P=N: либо замещение вторичной амидогруппы,⁴⁴⁹ либо присоединение амина по кратной связи (схема 20).⁴⁵⁰ При использовании избытка амина могут проходить и более глубокие процессы переамидирования.

[†] Вообще говоря возможны и трехкратные акты, при использовании в качестве субстрата аммиака, однако такие реакции пока что исследованы очень мало.⁴⁴¹



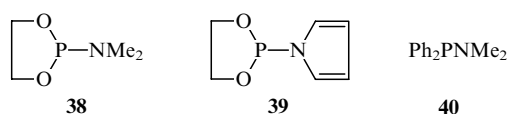
2. Химизм переамидирования амидов кислот трехвалентного фосфора

Многие авторы на основании своих наблюдений, либо лишь из общих соображений, высказывали суждения о зависимости механизма переамидирования АКТФ и скорости реакции от строения реагента и субстрата. Предлагалась схема, включающая присоединение фосфида к амину с образованием фосфорана и распадом последнего до наблюдаемых продуктов.^{12, 41, 180, 451, 452}



Обсуждались также механизмы, включающие четырех-членное переходное состояние^{23, 24} и прямое нуклеофильное замещение у атома фосфора. Второй вариант является наиболее распространенным в обычных превращениях. В последнее время он связывался с экспериментальными наблюдениями кислотного катализа — ускорением фосфорилирования при добавлении ГХА^{15, 22, 23, 36, 189} и кислот.³⁸

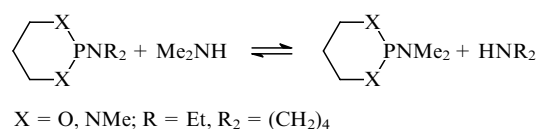
Впервые убедительные аргументы в пользу механизма нуклеофильного замещения приведены в работе³³, в которой оценено влияние основности вступающего и уходящего амина на скорость реакции. Авторы исследовали взаимодействие диметиламина этиленфосфористой кислоты **38** с различными по основности аминами и обнаружили увеличение скорости фосфорилирования при увеличении основности вступающего в реакцию амина. Так, при переходе от морфолина (pK_a 8.70) к пирролидину (pK_a 11.27) скорость увеличивается, а при использовании *N*-метиланилина (pK_a 4.85) и пиррола (pK_a -0.27), вытеснения диметиламина (pK_a 10.77)[†] не происходит. Соответственно, пирролидин легче вытесняет пиррол при работе с пирролидом этиленфосфористой кислоты **39**, чем диметиламин при работе с амидом **38**.



Укажем также на большую реакционную способность амида **38** по сравнению с диметиламидом дифенилфосфинистой кислоты **40**, что соответствует общим принципам нуклеофильного замещения у атома трехвалентного фос-

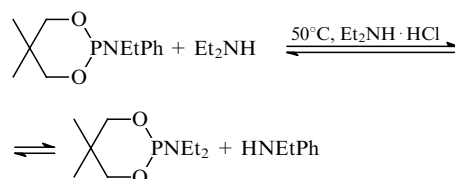
[†] Приводятся данные для pK_a в воде при 25°C.

фора.⁴⁵³ К сожалению, результаты переамидирования амида **38** были получены не в равновесных условиях, а амида **39** — в равновесных, поэтому, строго говоря, их сопоставление не является корректным. Трудности интерпретации результатов, полученных с пирролидом **39**, отмечены и другими исследователями.³¹ Заметим, что проблема равновесности переамидирования в должной степени не учитывалась и в работах, выполненных в других лабораториях (см., например,²³). Поэтому особенно важной оказалась работа Мосбо,³⁸ в которой было строго рассмотрено переамидирование амидов 1,3,2-диокса- и 1,3,2-диазофосфоринанов.



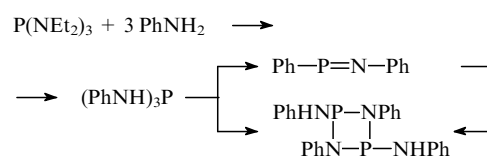
В этой серии реакций было показано, что равновесие можно достигать при проведении аминолиза как в прямом, так и в обратном направлении; был подтвержден вывод о важности для замещения большей основности аминного субстрата. Результаты этой работы не подтверждают утверждения об обязательности промежуточного превращения исходного амида в соответствующий хлорангидрид с последующим фосфорилированием этим хлорангидридом амина — субстрата.^{22, 23, 454}

Хлорангидридная концепция отвергается и в работе¹⁸⁹, в которой на кинетическом уровне исследован кислотнокатализируемый аминолиз.



В этой работе не только четко доказан факт катализа и подтверждена зависимость скорости реакции от основности амина, но и обнаружено влияние полярности растворителя на скорость фосфорилирования. Кроме того, установлена способность субстрата, взятого в избытке, ингибировать фосфорилирование. Таким образом, при изучении на кинетическом уровне переамидирования АКТФ установлены некоторые особенности этого процесса, отличающие его от соответствующих реакций алкохолиза.

Сопоставление скоростей фосфорилирования в переамидировании АКТФ позволило получить определенные рекомендации препаративного характера. Так, стало ясно, что лучшими фосфорилирующими средствами среди доступных фосфамидов являются анилиды (*N*-алкиланилиды).^{127, 189, 209, 447, 455} Отметим, что диалкиламины могут реагировать с анилином, но только при термическом воздействии и отгонке выделяющегося диалкиламина,^{51, 53} что сдвигает равновесие в желаемую сторону. Рассматриваемая реакция в экспериментальном отношении является очень сложной и требует тщательного выдерживания постоянного режима фосфорилирования. В противном случае будут проходить процессы элиминирования и самофосфорилирования.^{51, 53, 456 – 459}

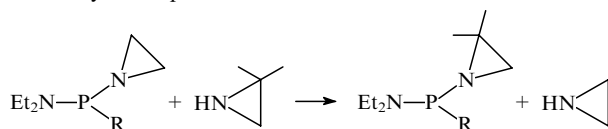


Заслуживает особого внимания фосфорилирование диалкиламинов фосфазолидами.^{145 – 148} Эффективность фосфазолидов увеличивается в ряду азолидфосфинит > диами-

диазолидфосфит > диэфириазолидфосфит. Обратные реакции, т.е. взаимодействие фосфодиакиламидов с азолами, проходят не всегда. Так, например, они не имеют места при взаимодействии диэтиламидов кислот трехвалентного фосфора с имидазолом.¹⁴⁵ По-видимому, невозможность этого фосфорилирования, имеющего автокаталитический характер, определяется явной предпочтительностью интермедиата отщеплять протон совместно с остатком имидазола. Заметим, однако, что проблема химического поведения фосфазолидов, являющихся очень своеобразными веществами, еще не получила должного развития.

Скорости рассматриваемых реакций фосфазолидов определенным образом зависят от вида заместителей у атома фосфора. Алкоксилы обеспечивают максимальные скорости, а алкилы — минимальные,^{145–148} что также соответствует представлению о *P*-нуклеофильном замещении. Между тем детальное описание механизма переамидирования АКТФ в присутствии кислотных катализаторов в литературе отсутствует. Можно полагать, что оно в принципе соответствует описанию алкоголиза АКТФ, но отличается перемещением протона между связанными между собой азотистыми центрами.

В литературе обсуждается и проблема пространственных факторов при фосфорилировании АКТФ, при этом опубликованы противоречивые результаты. Так, сообщено о предпочтительном фосфорилировании аминов с менее объемистыми заместителями у атома азота.³⁸ В то же время описывается следующая реакция:⁴⁴⁵

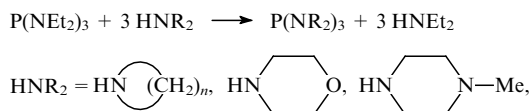


Таким образом, наши знания о закономерностях переамидирования АКТФ нуждаются в дальнейшем развитии.

3. Использование переамидирования амидов кислот трехвалентного фосфора в целях тонкого органического синтеза

а. Фосфорилирование высших и функционализированных первичных и вторичных аминов

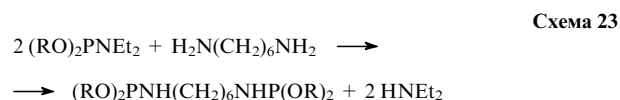
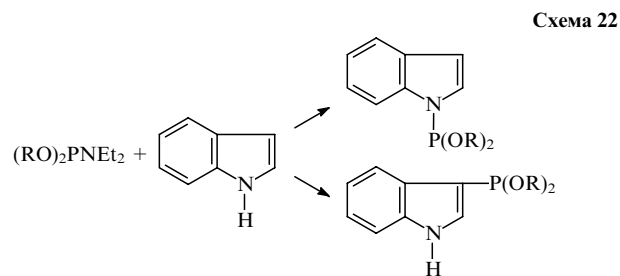
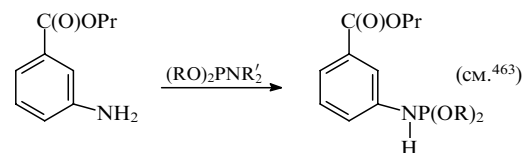
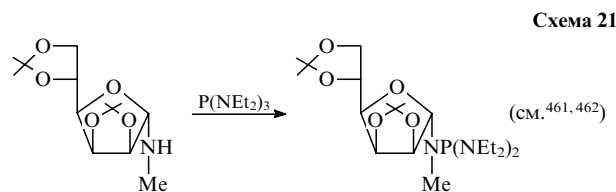
Целесообразным препаративным методом получения высших и других сложных фосфамидов является аминолиз простейших представителей этого класса веществ. Так, гексаметил(этил)триамиды фосфористой кислоты, являющиеся доступными коммерческими продуктами, выполняют функцию ключевых веществ при получении различных более сложных триамидов, например^{123, 124, 460}



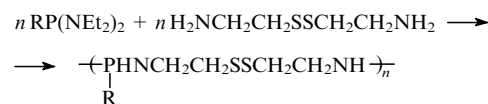
Таким способом можно получить и сложные несимметричные системы, в том числе фосфорилированные глюкозил-амины^{461, 462} и производные *m*-аминобензойной кислоты (схема 21).⁴⁶³

Переамидирование может дополняться *C*-фосфорилированием, как это имеет место в экспериментах с индолом (схема 22).⁴⁶⁴ В случае 3-меркаптоиндола фосфорилирование может проходить в зависимости от условий как по атому азота, так и по атому серы.⁴⁶⁵

Высшие α, ω -первичные алкилендиаминны гладко фосфорилируются диакиламидофосфитами с образованием труднодоступных другими способами диакиламидофосфитов (схема 23).⁴⁴⁷ При эквимолекулярном соотношении реаген-



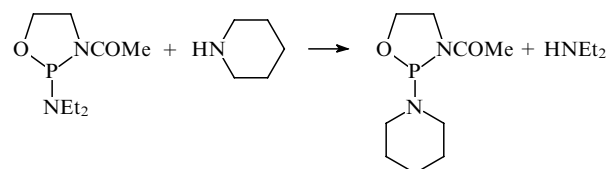
тов возможно образование олиго- или полиамидофосфитов.⁴⁴² Такое направление исследовано и применительно к цистамину.⁴⁴⁴



R = Alk, OAlk, Et₂N

При использовании гексаэтилтриамида фосфористой кислоты можно получать не линейные, а сетчатые полимеры. Все эти соединения представляют интерес как радиопротекторы пролонгированного действия.

Очень интересен результат переамидирования при использовании фосфамидов с частично функционализированными амидогруппами, которые обычно проявляют относительную пассивность.¹⁹¹

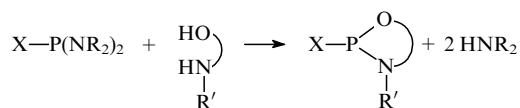


Имеются сведения по реакциям фосфамидов, в структуру которых включен полимерный амин со связью N—P, с фосфитнуклеозидным олигомером. Установлено, что олигонуклеотидный блок в ряде случаев удается удобно снимать с подложки обработкой избытком амина, например, тетраэолом.^{466, 467}

б. Фосфорилирование аминоспиртов и *o*-аминофенолов

Как уже отмечалось выше, фосфорилирование третичных аминоспиртов при действии АКТФ приводит к получению третичных аминофосфитов и родственных соединений. Соответствующие вторичные аминоспирты с 1,2- и 1,3-располо-

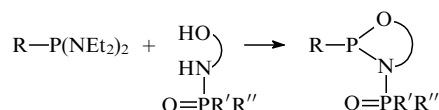
жением функциональных групп, в том числе производные 1,2-этаноламина,^{162, 163, 165, 203, 229, 468–478} 1,3-пропаноламина,^{168, 186, 479–481} эфедрина,^{473, 482–486} пролинола^{484, 487} и т.п., с ди- и триаминами кислот трехвалентного фосфора обычно фосфоциклизуются.



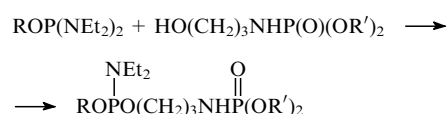
Подобным образом фосфоциклизуются и аминмеркаптаны,⁴⁸⁸ 1-дезоксиг-1-алкиламиносахара⁴⁸⁹ и 1-*N*-оксиэтил-3-иминопиперазин.⁴⁹⁰

Такие реакции аминспиртов с АКФ имеют широкое синтетическое значение и активно используются при решении многих научных и технических задач. Укажем на синтез фосфациклических лигандов для металлокомплексного катализа,^{393, 491, 492} фосфолипидных систем (см. обзор³⁰⁴), а также фосфациклических производных сахаров.³⁰³

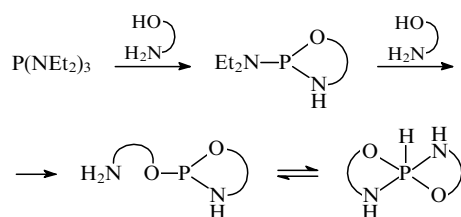
Аналогично реагируют с АКФ *N*-фосфорилированные аминспирты.¹⁹⁴



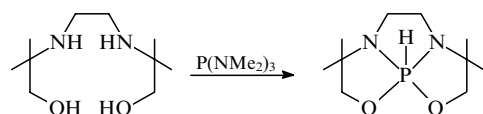
Заметим, что такая схема описывает реакции для $\text{R} = \text{Alk}, \text{NAlk}_2$. В случае использования диамидофосфитов более вероятным оказывается моно-*O*-фосфорилирование.¹⁹⁴



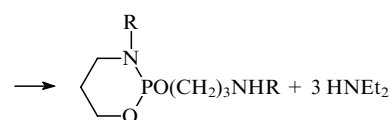
Многие 1,2- и 1,3-первичные и некоторые вторичные аминспирты с триаминами фосфористой кислоты при мольном соотношении реагентов 2:1 взаимодействуют сложнее: на первом этапе синтеза образуются 2-амино-1,3,2-оксазафосфоланы (-фосфоринаны), которые далее переходят в аминфосфиты. Последние могут частично или полностью превращаться в гидроспирофосфораны (кольчато-цепная таутомерия).^{124, 245, 246, 472, 482, 493–500}



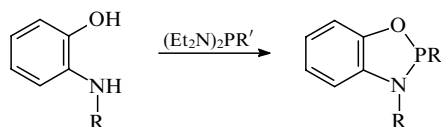
Подобные, но уже трициклические гидроспирофосфораны, могут образовываться и при фосфорилировании бисаминоэтанола.⁵⁰¹



Легкость образования гидроспирофосфоранов во многом определяется строением аминспиртов. В этом процессе энергично проявляют себя вицинальные, особенно первичные, аминспирты. 1,3-Вторичные аминспирты спиросистем не образуют.¹⁶⁸

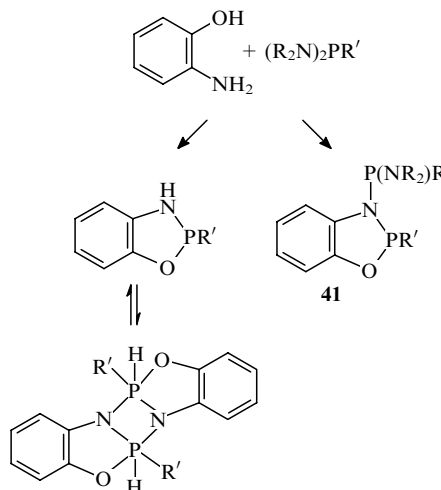


Амиды кислот трехвалентного фосфора с двумя и тремя амидогруппами хорошо фосфорилируют *o*-*N*-алкиламинофенолы с образованием 4,5-бензо-1,3,2-оксазафосфоланов.^{502, 503}

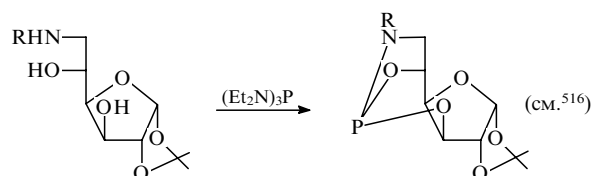
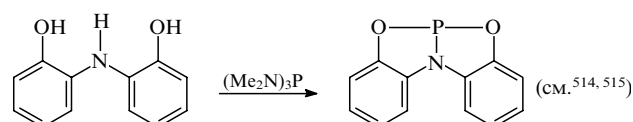
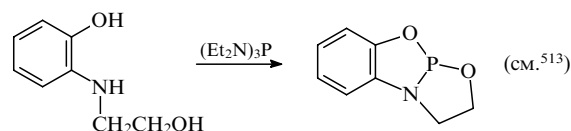


Аналогичным образом циклофосфорилируются *o*-аминотиофенолы^{229, 504–507} и производные *N*-ациламинофенолов.⁵⁰⁸

Сам *o*-аминофенол с диамидами кислот трехвалентного фосфора в зависимости от условий фосфорилирования и соотношения реагентов может превращаться либо в бензоксазафосфолан, который проявляет способность к димеризации, либо дает дифосфорный продукт.^{509–512}

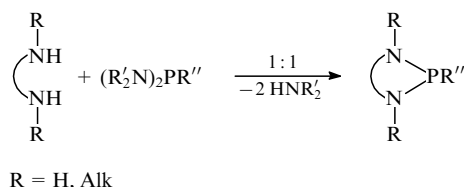


Интересно фосфорилируются триаминами фосфористой кислоты аминфенолы: *N*-β-оксиэтил-*o*-аминофенол⁵¹³ и ди-*(o*-гидроксифенил)амин,^{514, 515} а также 1,2-изопропилиден-6-дезоксиг-6-амино-(3-дезоксиг-3-амино)глюкофуранозы.⁵¹⁶ В этих случаях образуются жесткие конденсированные системы.

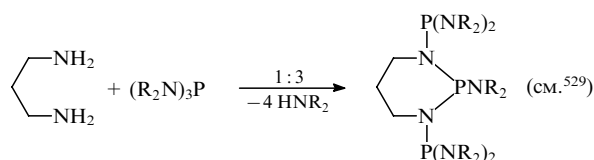
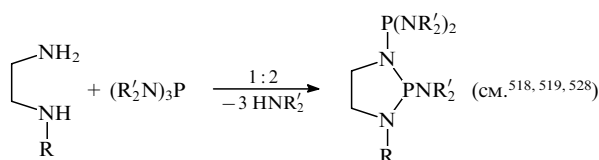


Фосфорилирование ди-, три- и тетрааминов

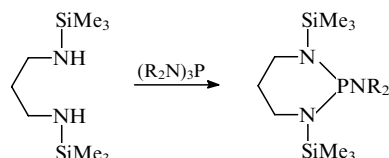
Алкилендиамины (1,2-^{517–519} и 1,3-^{520–522}), среди которых были их дивервичные, первично-вторичные и дивторичные представители, эффективно фосфорилируются ди- и триамидами фосфористой и фосфонистой кислот; на отдельных примерах эта реакция осуществлена с 1,4-алкилендиаминми.^{523–527}



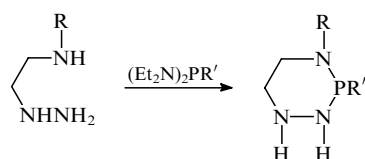
При использовании двойного или тройного мольного количества фосфамида по отношению к диамиду можно получать ди-,^{518, 519, 528} и трифосфорные⁵²⁹ гетероциклы.



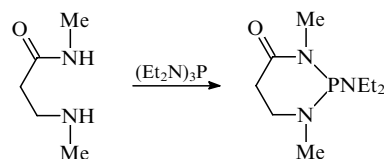
Аналогично в подобные реакции вступают 1,3-дисиламмины.⁵³⁰



Интересно, что такие же фосфоциклизации могут претерпевать β-аминоэтилгидразины, образуя триазафосфоринаны.¹⁸

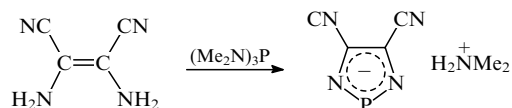


В фосфоциклизацию вступают и некоторые аминоксиды, например^{531, 532}

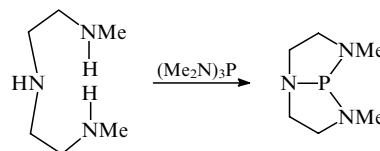


При фосфоциклизации дицианодиаминоэтилена триамидом фосфористой кислоты возможно образование стабильного аниона, изоэлектронного 1,3,2-диазафосфолана (схема 24).⁵³³

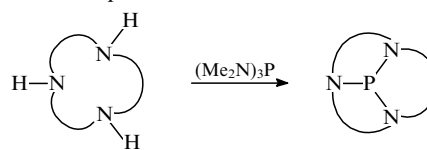
Необходимо указать на исследование фосфорилирования линейных и алициклических три- и тетрааминов, которым в



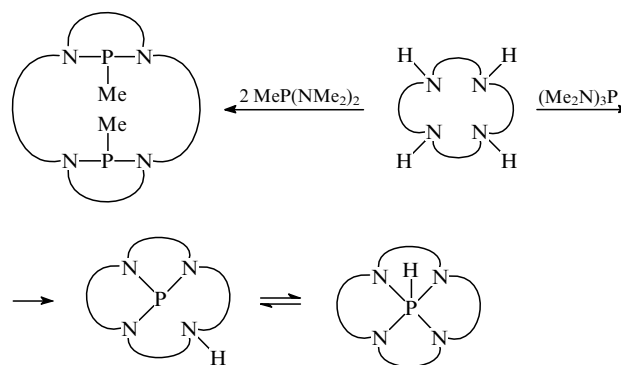
последнее время уделяется большое внимание. Установлено, что 2,5,8-триазанонан при взаимодействии с эквимольным количеством гексаметилтриамида фосфористой кислоты дает конденсированное бициклическое соединение.⁵³⁴



Подобным образом происходит фосфорилирование и триалкилентриаминов.^{535–538}



Еще шире изучено фосфорилирование алкилентетрааминов.^{539–543}



В этой серии работ удалось наблюдать интересный случай прототропии, приводящий к симметричному гидроспирофосфорану. Положение приведенного равновесия зависит от природы растворителя и алкиленовых радикалов, связывающих в единую систему атомы азота.

Жирноароматические диамины еще более интенсивно изучались в циклофосфорилировании с АКФ. Так *N,N'*-диалкил(арил)-2-аминобензиламины с ди- и триамидами фосфористой кислоты легко и с хорошими выходами образуют 1,3-дизамещенные 4,5-бензо-1,3,2-диазафосфоринаны.^{544–547}



Существуют два вида 2-аминобензиламинов, монозамещенных по азоту. С каждым из них были успешно осуществлены фосфоциклизации с получением 4,5-бензо-1,3,2-диазафосфоринанов двух классов **42** и **43** (схема 25).^{544–547}

Незамещенный 2-аминобензиламин также вступает в реакции с АКФ. Диамидоэфиры фосфористой кислоты образуют в этом случае 2-алкокси-4,5-бензо-1,3,2-диазафосфоринаны, а триамиды — 2-диалкиламино-4,5-бензо-1,3,2-диазафосфоринаны, которые сразу же претерпевают циклотетраконденсацию (схема 26).⁵⁴⁸

Схема 25

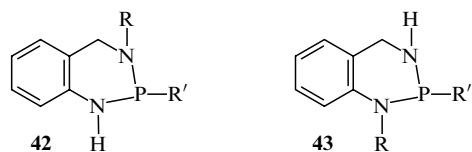
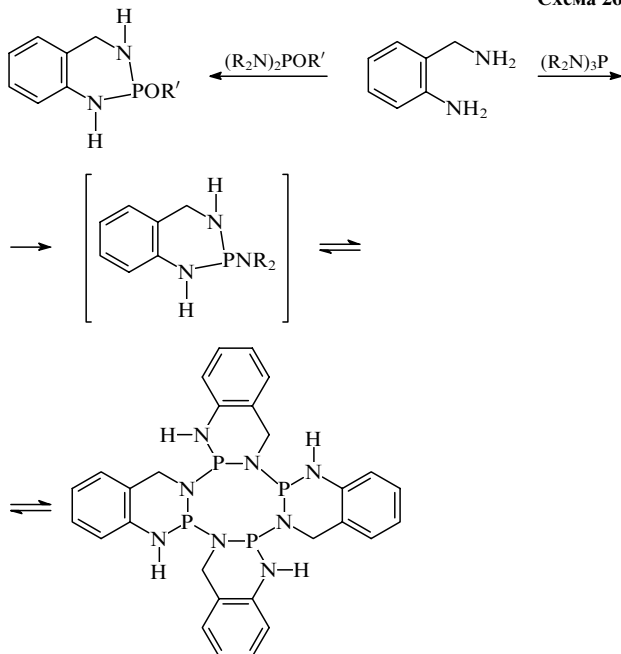


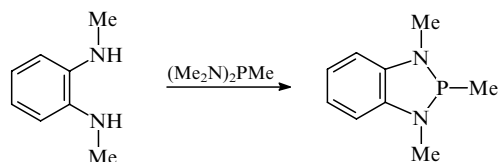
Схема 26



Обращает на себя внимание высокая результативность (выход около 90%) и региоспецифичность реакции — образуются продукты, содержащие в тетраазафосфациановом кольце только аминобензильные атомы азота. Данные рентгеноструктурного анализа показывают, что молекулы полученного соединения представляют собой симметричную корону, у которой атомы азота лежат в плоскости, параллельной плоскости атомов фосфора. Можно предположить, что эта и подобные системы будут представлять большой интерес для создания новых координационных систем.

Необходимо отметить, что, как правило, все рассмотренные выше фосфоциклизации оказываются более результативны, чем соответствующие реакции с хлорангидридами фосфористых кислот.

Обратимся к фосфорилированию ароматических диаминов. Вторичные *o*-диаминобензолы легко взаимодействуют с АКФ.⁵⁴⁹



В случае циклофосфорилирования *o*-фенилендиамина, в молекулах которого атомы азота связаны 1,3-пропиленовым мостиком, процесс происходит сложнее и приводит к получению дифосфорной системы (схема 27).⁵⁵⁰

Первично-вторичные диамины дают тетрамеры с гексаметильтриамидом фосфористой кислоты (схема 28).^{508, 551 – 553}

Этот тетрамер при нагревании с трехфтористым бором распадается. Мономер был зафиксирован в растворе методом спектроскопии ЯМР ³¹Р.

Незамещенный *o*-фенилендиамин при фосфорилировании ди- и триаминами фосфористой кислоты в зависимости

Схема 27

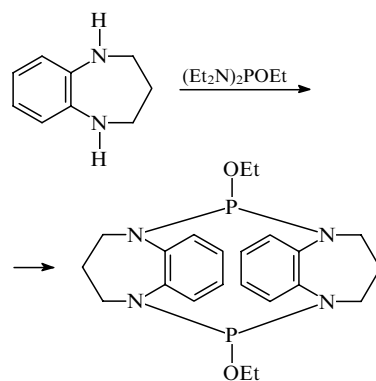
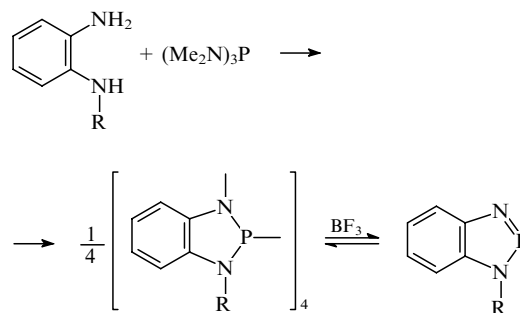
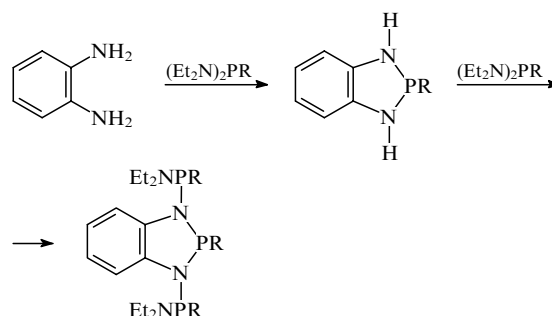


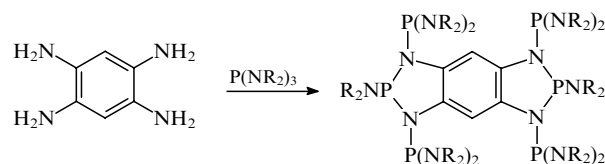
Схема 28



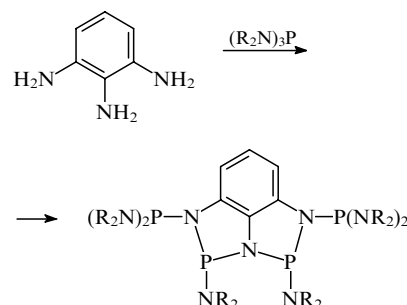
от условий реакции и соотношения реагентов может давать обычные фосфакли, либо продукты их дополнительного фосфорилирования по атому азота.^{529, 554 – 557}



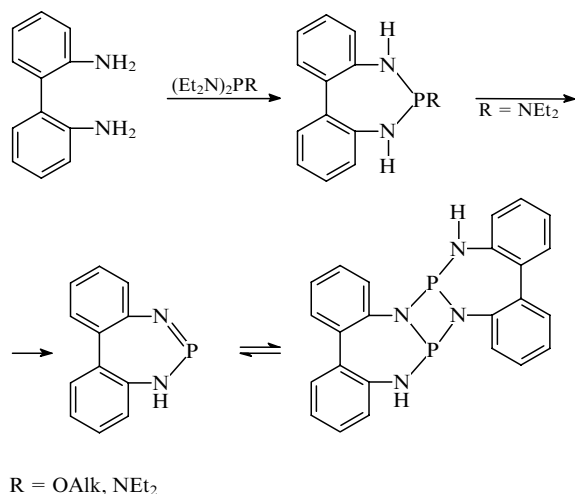
Последнее направление фосфорилирования реализовано также и при работе с 1,2,4,5-тетрааминобензолом.⁵⁵⁸



Обратим внимание, что 1,2,3-триаминобензол в аналогичной ситуации дает фосфациклическую систему другой химической природы.^{558, 559}



Более сложный ароматический амин — *o,o'*-диаминодифенил при взаимодействии с ди- и триаминами фосфористой кислоты дает 4,5,6,7-добензо-1,3,2-диазафосфоринаны.⁵⁶⁰



В случае R = NEt₂ первичный продукт может испытывать элиминирование амина с образованием производного двухкоординированного фосфора, которое частично димеризуется за счет регулярного 1,2;1,2-циклоприсоединения.⁵⁶⁰

IV. Заключение

Из приведенного материала видно, что АКТФ нашли широкое применение для фосфорилирования разнообразных по химической природе спиртов, фенолов и аминов. Практически все виды этих протондонорных нуклеофилов уже выступали как субстраты при получении производных фосфористой, фосфонистой и фосфинистой кислот. Залогом успеха в синтезах часто являлось экспериментальное оформление реакций и в первую очередь использование оптимальных катализаторов (активаторов) и сольватирующих средств.

Обнаружение у АКТФ высокой реакционной способности привело к сближению современной фосфорорганической химии с другими химическими дисциплинами и устранению барьеров, традиционно сложившихся между ними. Важнейшим итогом такого сближения явилось кардинальное изменение стратегии синтеза природных соединений, включая сложнейшие из них — нуклеиновые кислоты и фосфолипиды. Кроме того, произошло изменение принципов дизайна фосфорных каркасов и других сложных фосфорных гетероциклов. Ожилились и другие междисциплинарные области.

Между тем АКТФ еще не реализовали в должной степени свой богатый химический потенциал. Достаточно сказать, что лишь контурно обозначились работы по применению этих реагентов в макромолекулярной химии, как по линии модификации полифункциональных полимеров, так и поликонденсации олигоолов и аминов. Все же укажем на выявление в этом направлении некоторых принципиальных проблем, решение которых, по-видимому, приведет к полезным рекомендациям.

Сегодня установлено, что кроме уже названных нуклеофилов АКТФ могут легко фосфорилировать и другие соединения — разные производные кислот, меркаптаны, фосфины, гидриды переходных металлов и т.д. Они дают интересные результаты и в реакциях других типов. Все это делает АКТФ ценными реагентами тонкого органического синтеза.

Литература

1. Пат. 1079022 ФРГ; *РЖХим.*, 18Л94П (1961); Пат. 1098940 ФРГ; *РЖХим.*, 16Н181П (1963)
2. M. Furdik, J. Mašek. *Acta Fac. Rerum. Natur. Univ. Comenianae. Chim.*, **6**, 611 (1961)
3. К.А.Петров, Э.Е.Нифантьев, Т.Н.Лысенко, В.П.Евдаков. *Журн. общ. химии*, **31**, 2377 (1961)
4. D. A. Armitage, M. J. Clark, A. C. Kinsey. *J. Chem. Soc., Ser. C*, 3867 (1971)
5. Б.А.Арбузов, Н.И.Ризположенский, М.А.Зверева. *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 1021 (1955)
6. S. Goldschmidt, H. Krauss. *Liedigs Ann. Chem.*, **595**, 193 (1955)
7. R. Burgada, D. Berbard. *C. R. Acad. Sci., Ser. C*, **273**, 164 (1971)
8. С.А.Терентьева, М.А.Пудовик, А.Н.Пудовик, Х.Э.Харлампиди. *Журн. общ. химии*, **45**, 2559 (1975)
9. С.А.Терентьева, М.А.Пудовик, А.Н.Пудовик. *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 1897 (1976)
10. R. Burgada, L. Lafaille, F. Mathis. *Bull. Soc. Chim. Fr., Ser. C*, 341 (1974); L. Lafaille, F. Mathis, J. Barrans. *C. R. Acad. Sci.*, **285**, 575 (1977)
11. M. T. Boisson, C. Malavaud, F. Mathis, J. Barrans. *Tetrahedron Lett.*, 3501 (1977)
12. М.А.Пудовик, С.А. Терентьева, А.В.Ильясов, А.Н.Чернов, А.А.Нафикова, А.Н.Пудовик. *Журн. общ. химии*, **54**, 2448 (1984)
13. M. Haddad, Th. N'Gando, M'Pondo, C. Malavaud, L. Lopez, J. Barrans. *Phosphorus Sulfur*, **20**, 333 (1984)
14. Э.Е.Нифантьев, Н.Л.Иванова. *Вест. МГУ. Сер. 2, Химия*, 104 (1968)
15. Э.Е.Нифантьев, А.И.Завалишина, М.Р.Тер-Ованесян. *Журн. общ. химии*, **39**, 360 (1969)
16. Э.Е.Нифантьев, Н.Л.Иванова, И.В.Фурсенко. *Журн. общ. химии*, **39**, 854, (1969)
17. Б.Е.Иванов, С.В.Самурина, С.С.Крохина, Л.А.Валитова. В кн. *Химия и применение фосфорорганических соединений. (Тр. V конф.)*, Наука, Москва, 1974. С.119
18. Г.С.Гольдин, С.Г.Федоров, Г.С.Никитина, Н.А.Смирнова. *Журн. общ. химии*, **44**, 2668 (1974)
19. Э.С.Батыева, В.А.Альфонсов, А.Н.Пудовик. *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 463 (1976)
20. А.Н.Пудовик, Э.С.Батыева, Е.Н.Офицеров. *Докл. АН СССР*, **232**, 1092 (1977)
21. F. Mathis, L. Lafaille, R. Burgada. *Spectrochim. Acta, Part A*, **30**, 357 (1974)
22. Э.С.Батыева, Е.Н.Офицеров, В.А.Альфонсов, А.Н.Пудовик. *Докл. АН СССР*, **224**, 339 (1975)
23. Э.С.Батыева, В.А.Альфонсов, Г.У.Замалетдинова, А.Н.Пудовик. *Журн. общ. химии*, **46**, 2204 (1976)
24. F. Mathis. *Phosphorus*, **1**, 109 (1976)
25. В.П.Евдаков, В.П.Бекетов, Б.И.Брянцев. *Журн. общ. химии*, **47**, 1726 (1977)
26. В.П.Евдаков, В.П.Бекетов. *Журн. общ. химии*, **45**, 1642 (1975)
27. П.М.Завлин, А.Н.Дьяконов, В.М.Альбицкая. *Журн. общ. химии*, **45**, 2113 (1975); А.Н.Дьяконов, П.М.Завлин, В.М.Альбицкая. *Журн. общ. химии*, **47**, 2178 (1977)
28. O. Dahl. *Phosphorus Sulfur*, **18**, 201 (1983)
29. Е.В.Борисов, Н.Л.Иванова, Т.Б.Аксенова, Л.К.Васянина, М.К.Грачев, А.Р.Беккер, Э.Е.Нифантьев. *Журн. общ. химии*, **55**, 2270 (1985)
30. O. S. Diallo, J.-F. Brazier, A. Klæbe, R. Wolf. *Phosphorus Sulfur*, **22**, 93 (1985)
31. L. Lafaille, F. Mathis. *C. R. Acad. Sci., Ser. 2*, **300**, 939 (1985)
32. Э.С.Батыева, В.А.Альфонсов, В.Д.Нестеренко, А.Н.Пудовик. *Журн. общ. химии*, **47**, 550 (1977)
33. L. Lafaille, F. Mathis, R. Burgada. *C. R. Acad. Sci., Ser. C*, **270**, 1138 (1970)
34. Е.В.Борисов, Н.Л.Иванова, Э.Е.Нифантьев. *Журн. физ. химии*, **53**, 2803 (1979)
35. Э.Е.Нифантьев, Н.Л.Иванова, Н.К.Близнюк. *Журн. общ. химии*, **36**, 765 (1966)
36. Э.Е.Нифантьев, А.И.Гаврилова, Н.К.Близнюк. *Журн. общ. химии*, **36**, 363 (1966)

37. В.П.Евдаков, В.П.Бекетов, В.И.Свергун. *Журн. общ. химии*, **43**, 55 (1973)
38. J.A.Mosbo. *Phosphorus Sulfur*, **4**, 273 (1978)
39. Ф.С.Мухаметов, Э.Е.Коршин, Р.Р.Шагидуллин, Н.И.Ризположенский. *Журн. общ. химии*, **53**, 2703 (1983)
40. P.C.Thorntenson, H.S.Aaron. *Phosphorus Sulfur*, **22**, 145 (1985)
41. J.Nielsen, O.Dahl. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 553 (1984)
42. Э.Е.Нифантьев, Н.Л.Иванова, А.А.Борисенко. *Журн. общ. химии*, **40**, 1420 (1970)
43. Э.Е.Нифантьев, Е.В.Борисов. *Журн. общ. химии*, **55**, 1660 (1985)
44. В.Н.Елисеев, А.Н.Пудовик, С.Г.Фаттахов, Н.А.Серкина. *Журн. общ. химии*, **40**, 498 (1970)
45. Н.А.Андреев, О.Н.Гришина, В.Н.Смирнов. *Журн. общ. химии*, **49**, 332 (1979); Н.А.Андреев, О.Н.Гришина. *Журн. общ. химии*, **49**, 718 (1979)
46. В.Н.Елисеев, Т.Н.Шумилина. *Журн. общ. химии*, **52**, 825 (1982)
47. А.М.Кибардин, П.И.Грязнов, Т.Х.Газизов, А.Н.Пудовик. *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 1826 (1987)
48. Т.Х.Газизов, Л.К.Салькеева. *Докл. АН СССР*, **302**, 1380 (1988)
49. Т.Х.Газизов, Л.К.Салькеева, Е.К.Гафуров, А.В.Казанцев. *Журн. общ. химии*, **58**, 944 (1988)
50. Э.С.Батыева, В.А.Альфонсов, А.Н.Пудовик. *Докл. АН СССР*, **303**, 632 (1988)
51. Ю.Г.Тришин, В.Н.Чистоклетов. *Журн. общ. химии*, **52**, 2476 (1982)
52. O.Dahl. *Conference de Chemie du Phosphor. (Resumes Abstracts)*. Nice (France), 1982, N 67
53. Ю.Г.Тришин, В.Н.Чистоклетов, А.А.Петров. *Журн. общ. химии*, **53**, 664 (1983)
54. А.А.Коркин, Е.Н.Цветков. *Журн. общ. химии*, **57**, 2155 (1987)
55. Э.Е.Нифантьев, М.К.Грачев, А.Р.Беккер. *Докл. АН СССР*, **291**, 1383 (1986)
56. E.E.Nifantsev, M.K.Gratchev, E.V.Borisov, A.R.Bekker. *Phosphorus Sulfur*, **34**, 105 (1987)
57. J.Szewczyk, L.D.Quin. *J. Org. Chem.*, **52**, 1190 (1987)
58. А.А.Коркин, А.М.Мебель, Е.Н.Цветков. *Журн. общ. химии*, **58**, 1015 (1988)
59. А.А.Коркин, Е.Н.Тsvetkov. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 335 (1988)
60. J.Febvay, F.Casabianca, J.G.Riess. *J. Am. Chem. Soc.*, **106**, 7985 (1984)
61. Л.М.Эпштейн, З.С.Новикова, Л.Д.Ашкинадзе, В.Н.Костылев. *Докл. АН СССР*, **184**, 1346 (1969)
62. Л.М.Эпштейн, А.Н.Жданова, Н.С.Долгопят, Д.А.Бочвар, Н.П.Гамбарян, Л.А.Казицина. *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 2487 (1979)
63. В.И.Шибяев, А.В.Гарабаджиу, А.Н.Лаврентьев, Е.Г.Сочилин. *Журн. общ. химии*, **50**, 309 (1980)
64. O.Dahl. *Tetrahedron Lett.*, **23**, 1493 (1982)
65. T.A.Van der Knaap, F.Bickelhaupt. *Phosphorus Sulfur*, **21**, 227 (1984)
66. А.Н.Марченко, Г.Н.Койдан, А.М.Пинчук, А.В.Кирсанов. *Журн. общ. химии*, **54**, 1774 (1984)
67. J. Szewczyk, J.Lloyd, L.D.Quin. *Phosphorus Sulfur*, **21**, 155 (1984); E.Niecke, D.Gudat, E.Symalla. *Angew. Chem.*, **98**, 817 (1986)
68. С.Ю.Бурмистров, Л.К.Васянина, М.К.Грачев, Э.Е.Нифантьев. *Журн. общ. химии*, **59**, 2639 (1989)
69. E.E.Nifantsev, M.K.Gratchev. *Phosphorus Sulfur*, **49/50**, 203 (1990)
70. E.E.Nifantsev, M.K.Gratchev, S.Yu.Burmistrov, L.K.Vasyanina, M.Yu.Antipin, Yu.T.Struchkov. *Tetrahedron*, **47**, 9839 (1991)
71. Э.Е.Нифантьев, М.К.Грачев, С.Ю.Бурмистров, А.Р.Беккер, Л.К.Васянина, М.Ю.Антипин, Ю.Т.Стручков. *Журн. общ. химии*, **62**, 1461 (1992)
72. E.E.Nifantsev, M.K.Gratchev, S.Yu.Burmistrov, M.Yu.Antipin, Yu.T.Struchkov. *Phosphorus Sulfur*, **70**, 159 (1992)
73. Э.Е.Нифантьев, Н.Л.Иванова. *Журн. общ. химии*, **40**, 1992 (1970)
74. H.Sliwa, J.P.Picavet. *Tetrahedron Lett.*, 1583 (1977)
75. А.с. 827491 СССР; *Бюл. изобрет.*, **17** (1981)
76. А.с. 1235869 СССР; *Бюл. изобрет.*, **21** (1986)
77. А.с. 1558918 СССР; *Бюл. изобрет.*, **15** (1990)
78. Э.Е.Нифантьев, М.К.Грачев, С.Ю.Бурмистров, Л.К.Васянина. *Журн. общ. химии*, **58**, 1011 (1988)
79. Э.Е.Нифантьев, М.К.Грачев, С.Ю.Бурмистров, Л.К.Васянина. *Докл. АН СССР*, **303**, 115 (1988)
80. W.P.Jencks. In *Catalysis in Chemistry and Enzymology*. Mc. Graw-Hill, New York, 1969. P.173
81. W.P.Jencks. In *Catalysis in Chemistry and Enzymology*. Mc. Graw-Hill, New York, 1969. P.170
82. W.P.Jencks. In *Catalysis in Chemistry and Enzymology*. Mc. Graw-Hill, New York, 1969. P.241
83. Э.Е.Нифантьев, М.К.Грачев, Л.К.Васянина. *Журн. общ. химии*, **63**, 575 (1993)
84. Э.Е.Нифантьев, Н.Л.Иванова. *Журн. общ. химии*, **41**, 2192 (1971); Л.М.Эпштейн, З.С.Новикова, Л.Д.Ашкинадзе, Л.М.Рубашова, Л.А.Казицина. *Изв. АН СССР, Сер. хим.*, 963 (1971)
85. Э.Е.Нифантьев, Н.Л.Иванова, И.П.Гудкова, И.В.Шилов. *Журн. общ. химии*, **40**, 1420 (1970)
86. К.А.Петров, В.П.Евдаков, Г.И.Абрамцева, А.К.Страутман. *Журн. общ. химии*, **32**, 3070 (1962)
87. В.П.Евдаков, К.А.Билевич, Г.П.Сизова. *Журн. общ. химии*, **33**, 3770 (1963)
88. К.А.Билевич, В.П.Евдаков. *Журн. общ. химии*, **35**, 365 (1965)
89. Э.Е.Нифантьев, И.В.Фурсенко. *Журн. общ. химии*, **37**, 511 (1967)
90. Э.Е.Нифантьев, И.В.Фурсенко. *Журн. общ. химии*, **38**, 1285 (1968)
91. Э.Е.Нифантьев, И.В.Фурсенко. *Журн. общ. химии*, **38**, 1295 (1968)
92. И.В.Фурсенко, Г.Т.Бахвалов, Э.Е.Нифантьев. *Журн. общ. химии*, **38**, 1299 (1968)
93. Э.Е.Нифантьев, Д.А.Предводителев, М.К.Грачев. *Журн. общ. химии*, **44**, 2779 (1974)
94. R.Burgada. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 4161 (1972)
95. S.D.Stamatov, S.A.Ivanov. *Phosphorus Sulfur*, **37**, 213 (1988)
96. S.L.Beaucage, M.H.Caruthers. *Tetrahedron Lett.*, **22**, 1859 (1981)
97. L.J.McBride, M.H.Caruthers. *Tetrahedron Lett.*, **24**, 245 (1983)
98. A.D.Barone, J.Y.Tang, M.H.Caruthers. *Nucl. Acids Res.*, **12**, 4051 (1984)
99. R.T.Pon, M.J.Damha, K.K.Ogilvie. *Tetrahedron Lett.*, **26**, 2525 (1985)
100. M.F.Moore, S.L.Beaucage. *J. Org. Chem.*, **50**, 2019 (1985)
101. Э.Е.Нифантьев, М.К.Грачев, С.Ю.Бурмистров, Н.М.Росошанская, Л.К.Васянина. *Докл. АН*, 1994, в печати
102. S.L.Beaucage. *Tetrahedron Lett.*, **25**, 375 (1984)
103. B.C.Froehler, M.D.Matteucci. *Tetrahedron Lett.*, **24**, 3171 (1983)
104. R.T.Pon. *Tetrahedron Lett.*, **28**, 3643 (1987)
105. M.Sekine, N.Masuda, H.Hata. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **59**, 7181 (1986)
106. Sh.Hamamoto, H.Takaku. *Chem. Lett.*, 1401 (1986)
107. T.Tanaka, S.Tamatsukuri, M.Ikehara. *Chem. Pharm. Bull. Jpn.*, **34**, 2044 (1986)
108. B.S.Sproat, B.Beijer, P.Rider, P.Neuner. *Nucl. Acids Res.*, **15**, 4837 (1987)
109. С.М.Грязнов, В.В.Горн, В.Ф.Зарытова, В.П.Кумарев, А.С.Левина, А.С.Полищук, В.К.Потапов, Г.А.Потемкин, Ю.Г.Средин, З.А.Шабарова. *Изв. СО АН СССР, Сер. хим. наук*, 119 (1987)
110. H.Takaku, T.Watanabe, S.Hamamoto. *Nucleosides, Nucleotides*, **6**, 293 (1987)
111. J.C.Schulhof, D.Molko, R.Teoule. *Tetrahedron Lett.*, **28**, 51 (1987)
112. H.Takaku, T.Watanabe, S.Hamamoto. *Tetrahedron Lett.*, **29**, 81 (1988)
113. C.J.Malasco, Jr., J.R.Sufrin. *J. Org. Chem.*, **57**, 6363 (1992)
114. C.Sergheraet, C.Pierlot, A.Tartar, Y.Henin, M.Lamaitre. *J. Med. Chem.*, **36**, 826 (1993)
115. S.Berner, K.Mühlegger, H.Seliger. *Nucleosides, Nucleotides*, **7**, 763 (1988)
116. S.Berner, K.Mühlegger, H.Seliger. *Nucl. Acids Res.*, **17**, 853 (1989)
117. J.Helinski, W.Dabkowski, J.Michalski. *Tetrahedron Lett.*, **32**, 4981 (1991)
118. V.H.Dahl, J.Nielsen, O.Dahl. *Nucl. Acids Res.*, **15**, 1729 (1987)
119. Y.Watanabe, S.Machara, S.Ozaki. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1879 (1992)
120. М.К.Грачев, В.Ю.Мишина, Л.К.Васянина, Э.Е.Нифантьев. *Журн. общ. химии*, **63**, 1526 (1993)

121. Э.Е.Нифантьев, Ю.И.Блохин, Ф.С.Галиаскарова. *Журн. общ. химии*, (1994) в печати
122. Э.Е.Нифантьев, А.П.Тусеев, Д.И.Вальдман, П.А.Морозов, А.И.Вальдман. *Журн. прикл. химии*, **52**, 1343 (1979)
123. K.Smeysal, H.Baltz, H.Fischer. *J. Pract. Chem.*, **22**, 186 (1963); L.Maier. *Helv. Chim. Acta*, **47B**, 2129 (1964); D.Houalla, M.Sanchez, R.Wolf. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 2368 (1965)
124. R.Burgada, M.G.Martin, G.Mavel. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 2154 (1963); R.Buigada, H.Normant. *C. R. Acad. Sci.*, **257**, 1943 (1963); R.Burgada. *Ann. Chim.*, 15 (1966)
125. M.Zentil, S.Senges, J.-P.Faucher, M.-C.Labarre. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 376 (1971)
126. K.Diemert, W.Kuchen, J.Ketter. *Phosphorus Sulfur*, **15**, 155 (1983)
127. Э.Е.Нифантьев, Н.Л.Иванова, Д.А.Предводителей. *Докл. АН СССР*, **228**, 357 (1976)
128. S.Fischer, J.Hoyano, I.Johnson, L.K.Peterson. *Can. J. Chem.*, **54**, 2706 (1976)
129. М.К.Грачев, Г.И.Курочкина, С.Г.Сахаров, А.Р.Беккер, Э.Е.Нифантьев. *Журн. общ. химии*, **61**, 1701 (1991)
130. Е.Е.Нифантьев, В.В.Негребетский, М.К.Грачев, Г.И.Курочкина, А.Р.Беккер, Л.К.Васянина, С.Г.Сакхаров. *Phosphorus Sulfur*, **66**, 261 (1992)
131. М.К.Грачев, Е.Е.Нифантьев. In *The XII International Conference on Phosphorus Chemistry. (Abstracts of Posters)*, Toulouse, France, 1992. I-73
132. М.К.Грачев, Г.И.Курочкина, А.Р.Беккер, Л.К.Васянина, Э.Е.Нифантьев. *Журн. общ. химии*, **63**, 338 (1993)
133. Э.Е.Нифантьев, М.К.Грачев, Г.И.Курочкина, Л.К.Васянина. *Журн. общ. химии*, **63**, 947 (1993)
134. М.К.Грачев, Г.И.Курочкина, В.В.Негребетский, Е.Е.Нифантьев. *Phosphorus Sulfur*, 1994, in press.
135. L.Birkofer, W.Gilgenberg, A.Ritter. *Angew. Chem.*, **73**, 143 (1961)
136. Э.Е.Нифантьев. *Журн. общ. химии*, **34**, 3850 (1964)
137. T.Shimidzu, K.Yamana, A.Murakami, K.Nakamichi. *Tetrahedron Lett.*, **21**, 2717 (1980)
138. T.Shimidzu, K.Yamana, K.Nakamichi, A.Murakami. *J. Chem. Soc., Pekin Trans. 1*, 2294 (1981)
139. Д.А.Предводителей, М.К.Грачев, М.Б.Смирнов, Э.Е.Нифантьев. *Журн. орган. химии*, **18**, 1326 (1982)
140. T.Shimidzu, K.Yamana, K.Nakamichi, S.Maikuma, M.Kanda. *Nucl. Acids Res., Symp. Ser.*, **11**, 89 (1982)
141. T.Shimidzu, K.Yamana, *Polym. J. Jpn.*, **15**, 727 (1983)
142. T.Shimidzu, K.Yamana, N.Kanda, S.Kitagawa. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **56**, 3483 (1983)
143. T.Shimidzu, K.Yamana, A.Murakami, S.Maikuma. *Heterocycles*, **21**, 546 (1984)
144. Э.Е.Нифантьев, М.К.Грачев, А.Р.Беккер, Л.К.Васянина, А.М.Коротеев. *Журн. общ. химии*, **58**, 312 (1988)
145. М.К.Грачев, В.Ю.Иориш, А.Р.Беккер, Э.Е.Нифантьев. *Журн. общ. химии*, **60**, 66 (1990)
146. В.Ю.Иориш, М.К.Грачев, А.Р.Беккер, Э.Е.Нифантьев. *Журн. общ. химии*, **61**, 106 (1991)
147. М.К.Грачев, В.Ю.Иориш, А.Р.Беккер, Э.Е.Нифантьев. *Журн. общ. химии*, **62**, 1032 (1992)
148. В.Ю.Иориш, М.К.Грачев, А.Р.Беккер, Э.Е.Нифантьев. *Журн. общ. химии*, **63**, 783 (1993)
149. В.Н.Бабин, Е.Б.Завелович. *Хим. гетероцикл. соединений*, 781 (1977)
150. S.-M.Wang, L.-Y.Lee, J.-T.Chen. *Spectrochim. Acta*, **35A**, 765 (1979)
151. Е.В.Борисов, А.К.Ахлебинин, А.А.Борисенко, Э.Е.Нифантьев. *Журн. общ. химии*, **53**, 1406 (1983)
152. Е.В.Борисов, А.К.Ахлебинин, Э.Е.Нифантьев. *Журн. общ. химии*, **54**, 2345 (1984)
153. М.К.Грачев, А.Р.Беккер, Э.Е.Нифантьев. *Журн. общ. химии*, **61**, 1572 (1991)
154. М.К.Грачев, Э.Е.Нифантьев. *Журн. общ. химии*, **59**, 1729 (1989)
155. Э.Е.Нифантьев, В.В.Негребетский, М.К.Грачев. *Журн. общ. химии*, **61**, 1581 (1991)
156. М.К.Грачев, Г.И.Курочкина, А.Р.Беккер, Л.К.Васянина, Э.Е.Нифантьев. *Журн. общ. химии*, **63**, 948 (1993)
157. Пат. 8053274 Япония; *Chem. Abstr.*, **94**, 30752e (1981); Пат. 8062070 Япония; *Chem. Abstr.*, **94**, 4010s (1981); Пат. 8173073 Япония; *Chem. Abstr.*, **95**, 187253m (1981); Пат. 8173074 Япония; *Chem. Abstr.*, **95**, 203952w (1981)
158. M.Granier, A.Baceiredo, Y.Dartiguenave, M.Dartiguenave, M.-J.Menu, G.Bertrand. *J. Am. Chem. Soc.*, **112**, 6277 (1990)
159. Л.К.Кибардина, М.А.Пудовик, А.Н.Пудовик. *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 1133 (1981)
160. W.Dabkowski, J.Michalski, W.Oing. *Angew. Chem.*, **102**, 565 (1990)
161. J.Michalski, W.Dabkowski. In *The 15th International Conference on Organometallic Chemistry, (Programme, Abstracts and Participants)*. Warsaw, 1992. P.26
162. T.Mukaiyama, Y.Kodaira. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **39**, 1297 (1966)
163. Y.Kodaira, T.Mukaiyama. *J. Org. Chem.*, **31**, 2903 (1966)
164. А.Н.Пудовик, М.А.Пудовик, О.С.Шульдина, Х.Х.Нагаева. *Журн. общ. химии*, **40**, 1477 (1970)
165. Д.А.Предводителей, Г.А.Поджунас, Э.Е.Нифантьев. *Журн. общ. химии*, **41**, 2195 (1971)
166. А.с. 469710 СССР; *Бюл. изобрет.* **17** (1975)
167. А.с. 502900 СССР; *Бюл. изобрет.* **6** (1976)
168. Э.Е.Нифантьев, Д.А.Предводителей, М.К.Грачев. *Журн. общ. химии*, **46**, 477 (1976)
169. М.К.Грачев, Д.А.Предводителей, Э.Е.Нифантьев. *Журн. общ. химии*, **46**, 1677 (1976)
170. Э.Е.Нифантьев, А.А.Борисенко, С.Ф.Сорокина, М.К.Грачев, А.И.Завалишина. *Журн. общ. химии*, **47**, 2474 (1977)
171. М.А.Пудовик, Л.К.Кибардина, А.Н.Пудовик. *Журн. общ. химии*, **52**, 781 (1982)
172. М.А.Пудовик, Л.К.Кибардина, А.Н.Пудовик. *Журн. общ. химии*, **52**, 1481 (1982)
173. Е.Е.Нифантьев, N.S.Vyazankin, S.F.Sorokina, L.A.Vorobieva, O.A.Vyazankina, D.A.Bravo-Zhivotovsky, A.R.Bekker. *J. Organomet. Chem.*, **277**, 211 (1984)
174. E.Niecke, G.Ringel. *Angew. Chem.*, **89**, 501 (1977)
175. Л.Н.Марковский, В.Д.Романенко, Е.О.Клебанский, М.И.Поволоцкий. *Журн. общ. химии*, **56**, 1721 (1986)
176. Л.Н.Марковский, В.Д.Романенко, А.Д.Драпейло, А.В.Рубан. *Журн. общ. химии*, **56**, 2231 (1986)
177. C.L.Bodkin, P.Simpson. *J. Chem. Soc., B*, 1136 (1971)
178. L.L.Chang, D.B.Denney. *J. Org. Chem.*, **42**, 782 (1977)
179. L.Horner, M. Jordan. *Phosphorus Sulfur*, **8**, 235 (1980)
180. O.Dahl. *Tetrahedron Lett.*, **22**, 3281 (1981)
181. V.M.Dahl, O.Dahl, S.Trippett. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2239 (1981)
182. Э.Е.Нифантьев, Д.А.Предводителей, А.П.Тусеев, М.К.Грачев, М.А.Золотов. *Журн. общ. химии*, **50**, 1702 (1980)
183. Э.Е.Нифантьев, Д.А.Предводителей, М.А.Золотов. *Биоорг. химия*, **7**, 1100 (1981)
184. Д.А.Предводителей, Т.Г.Чукбар, Э.Е.Нифантьев. *Журн. общ. химии*, **46**, 291 (1976)
185. Э.Е.Нифантьев, Д.А.Предводителей, В.А.Шин. *Журн. общ. химии*, **46**, 2369 (1976)
186. Э.Е.Нифантьев, Д.А.Предводителей, М.К.Грачев. *Биоорг. химия*, **3**, 68 (1977)
187. М.К.Грачев, В.А.Суханов, Д.А.Предводителей, В.И.Швец, Э.Е.Нифантьев. *Журн. орг. химии*, **13**, 1830 (1977)
188. Д.А.Предводителей, Е.Н.Расадкина, М.К.Грачев, Э.Е.Нифантьев. *Журн. орг. химии*, **18**, 1115 (1982)
189. Э.Е.Нифантьев, М.К.Грачев, С.Ю.Бурмистров, Л.К.Васянина. *Журн. общ. химии*, **62**, 2439 (1992)
190. Л.И.Мизрах, Л.Ю.Полонская. *Журн. общ. химии*, **45**, 2343 (1975)
191. Л.И.Мизрах, Л.Ю.Полонская, Л.Н.Козлова, Т.А.Бабушкина, Б.И.Брянцев. *Журн. общ. химии*, **45**, 1469 (1975)
192. Л.И.Мизрах, Л.Ю.Полонская, Т.А.Бабушкина, Б.И.Брянцев. *Журн. общ. химии*, **45**, 549 (1975)
193. Д.А.Предводителей, В.Б.Квантришвили, Э.Е.Нифантьев. *Журн. орг. химии*, **11**, 1190 (1975)
194. М.А.Пудовик, А.Н.Пудовик. *Журн. общ. химии*, **46**, 222 (1976)
195. Д.А.Предводителей, В.Б.Квантришвили, Э.Е.Нифантьев. *Журн. орг. химии*, **12**, 38 (1976)
196. Д.А.Предводителей, В.Б.Квантришвили, Э.Е.Нифантьев. *Журн. орг. химии*, **13**, 1392 (1977)

197. Л.И.Мирзах, Л.Ю.Полонская, Н.О.Улановская. *Журн. общ. химии*, **49**, 2393 (1979)
198. А.с. 486022 СССР; *Бюл. изобрет.* **5** (1976)
199. И.П.Андрянова, Г.В.Гридасова, А.С.Лапин. *Изв. СО АН СССР, Сер. хим. наук*, (6), 77 (1975)
200. К.В.Никоноров, Э.А.Гурылев, Ф.Ф.Марцалова. *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 182 (1981)
201. И.В.Коновалова, Е.Н.Офицеров, В.Ф.Миронов, А.Н.Пудовик. *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 1432 (1983)
202. К.А.Петров, Э.Е.Нифантьев, Л.В.Хорхояну, И.Г.Щерба. *Журн. общ. химии*, **34**, 70 (1964)
203. Э.Е.Нифантьев, Г.А.Поджунас, Д.А.Предводителей, Ю.Б.Филиппович. *Журн. общ. химии*, **42**, 1842 (1972)
204. Э.Е.Нифантьев, Д.А.Предводителей, В.А.Шин. *Журн. Всесоюз. хим. о-ва им. Д.И.Менделеева*, **23**, 200 (1978)
205. В.А.Шин, Д.А.Предводителей, Э.Е.Нифантьев. *Журн. орг. химии*, **14**, 948 (1978)
206. Х.Х.Аларкон, Д.А.Предводителей, Э.Е.Нифантьев. *Биоорг. химия*, **4**, 1513 (1978)
207. Э.Е.Нифантьев, Д.А.Предводителей, М.К.Грачев, В.А.Шин. *Биоорг. химия*, **4**, 1213 (1978)
208. Л.И.Смирнова, М.А.Маленковская, Д.А.Предводителей, Э.Е.Нифантьев. *Журн. орг. химии*, **16**, 1170 (1980)
209. Д.А.Предводителей, М.К.Грачев, Э.Е.Нифантьев. *Биоорг. химия*, **7**, 601 (1981)
210. Э.Е.Нифантьев, Д.А.Предводителей, М.А.Золотов. *Биоорг. химия*, **8**, 1263 (1982)
211. S.D.Stamatov, S.Gronovitz. *Lipids*, **25**, 149 (1990)
212. Ф.С.Мухаметов. *Журн. общ. химии*, **61**, 10 (1991)
213. Ф.С.Мухаметов, Р.М.Елисеенкова, Н.И.Ризположенский. *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 915 (1980)
214. Я.С.Арбисман, Ю.А.Кондратьев, С.З.Ивин. *Журн. общ. химии*, **37**, 509 (1967)
215. Ю.А.Кондратьев, О.Н.Емельянова, К.Д.Швецова-Шиловская, В.В.Негребецкий, С.Ф.Дымова. *Журн. общ. химии*, **47**, 2707 (1977)
216. А.К.Кулиев, В.В.Москва, Д.А.Ахмедзаде. *Журн. общ. химии*, **57**, 230 (1987)
217. Б.Е.Иванов, С.В.Самурина, С.С.Крохина, Н.П.Аношина. *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 2075 (1974)
218. Л.И.Мизрах, Л.Ю.Полонская, А.Н.Гвоздецкий, А.М.Васильев, Л.Б.Карпунина. *Журн. общ. химии*, **58**, 2246 (1988)
219. F.Kober. *Z. Chem.*, **16**, 406 (1976)
220. О.Н.Нуретдинова, В.Г.Новикова, Ф.Ф.Гусева. *Изв. АН, Сер. хим.*, 2816 (1992)
221. R.Burgada, D.Houalla, R.Wolf. *C. R. Acad. Sci., Ser. C*, **264**, 356 (1967)
222. H.Germa, M.Willson, R.Burgada. *C. R. Acad. Sci., Ser. C*, **270**, 1474 (1970)
223. А.с. 504779 СССР; *Бюл. изобрет.*, **8** (1976)
224. F.H.Osman, W.S.El-Hamouly, M.M.Abdel-Gawad, M.M.Abbasi. *Phosphorus Sulfur*, **14**, 1 (1982)
225. Э.Е.Нифантьев, В.И.Кодолов, Е.П.Нонишев. *Журн. общ. химии*, **41**, 482 (1971)
226. Э.Е.Нифантьев, Ю.И.Блохин, М.Э.Эргашев. *Докл. АН*, **325**, 731 (1992)
227. Ю.И.Блохин, Л.К.Васянина, М.Э.Эргашев, Э.Е.Нифантьев. *Изв. АН, Сер. хим.*, 2777 (1992)
228. J.F.Brazier, R.Wolf, R.Burgada. *Bull., Soc. Chim. Fr.*, 2109 (1966)
229. M.Sanchez, R.Wolf, R.Burgada, F.Mathis. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 773 (1968)
230. L.Beslier, M.Sanches, D.Houalla, R.Wolf. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 2563 (1971)
231. М.А.Пудовик, С.А.Терентьева, А.Н.Пудовик. *Журн. общ. химии. Сб. Химия элементоорганических соединений*, 129 (1976)
232. М.А.Пудовик, С.А.Терентьева, А.Н.Пудовик. *Докл. АН СССР*, **228**, 363 (1976)
233. Э.Е.Нифантьев, Т.С.Кухарева, И.А.Солдатова, Т.Г.Чукбар. *Журн. общ. химии*, **56**, 2487 (1986)
234. Э.Е.Нифантьев, Т.С.Кухарева, И.А.Солдатова, И.С.Белостоцкая, В.В.Ершов, Л.К.Васянина. *Журн. общ. химии*, **58**, 2242 (1988)
235. О.М.Плотникова, Н.С.Магомедова, Н.Г.Ручкина, А.Н.Соболев, В.К.Бельский, Э.Е.Нифантьев. *Металлоорг. химия*, **5**, 1288 (1992)
236. Э.Е.Нифантьев, О.М.Плотникова, Н.Г.Ручкина, Л.К.Васянина, А.Р.Беккер. *Журн. общ. химии*, **62**, 2456 (1992)
237. Э.Е.Нифантьев, М.К.Грачев, К.Л.Анфилов, Л.К.Васянина. *Журн. общ. химии*, 1994, в печати
238. Р.Бургада. В кн. *Химия и применение фосфорорганических соединений. (Тр. V конф.)*. Наука, Москва, 1974. С.232.
239. R.Burgada. *Phosphorus Sulfur*, **2**, 237 (1976)
240. A.Klaebe, A.Carrelhas, J.-F.Brazier, D.Houalla, R.Wolf. *Phosphorus Sulfur*, **3**, 61 (1977)
241. М.А.Пудовик, В.В.Овчинников, Р.А.Черкасов, А.Н.Пудовик. *Успехи химии*, **52**, 640 (1983)
242. Н.А.Полежаева, Р.А.Черкасов. *Успехи химии*, **54**, 1899 (1985)
243. М.А.Золотов, Д.А.Предводителей, Э.Е.Нифантьев. *Журн. общ. химии*, **50**, 2380 (1980)
244. К.А.Петров, Э.Е.Нифантьев, Р.Г.Гольцева, Л.М.Солнцева. *Высокомолекулярные соединения*, **5**, 1691 (1963)
245. R.Burgada. *Ann. Chim.*, **8**, 347 (1963)
246. Н.П.Гречкин, Р.Р.Шагидуллин, Г.С.Губанова. *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 1797 (1968)
247. Y.Germa, M.Sanchez, R.Burgada, R.Wolf. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 612 (1970)
248. Э.Е.Нифантьев, А.А.Борисенко, И.С.Насоновский, Е.И.Матросов. *Докл. АН СССР*, **196**, 121 (1971)
249. J.A.Mosbo, J.G.Verkaide. *J. Am. Chem. Soc.*, **94**, 8224 (1972)
250. Б.А.Арбузов, Р.А.Кадыров, В.В.Клочков, Р.П.Аршинова, А.В.Аганов. *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 588 (1982)
251. Y.Watanabe, Y.Komoda, K.Elisuyu, S.Ozaki. *Tetrahedron Lett.*, **31**, 255 (1990)
252. Y.Watanabe, T.Shinohara, T.Fujimoto, S.Ozaki. *Chem. Pharm. Bull. Jpn.*, **38**, 562 (1990)
253. S.Ozaki, Y.Kando, N.Shioitai, Y.Watanabe. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 729 (1992)
254. J.P.Dutasta, J.B.Robert. *J. Am. Chem. Soc.*, **100**, 1925 (1978)
255. F.H.Osman, G.M.M.Abdel, M.M.Abbasi. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1189 (1984)
256. А.с. 1172927 СССР; *Бюл. изобрет.* **30** (1985)
257. Э.Е.Нифантьев, Д.А.Предводителей, М.А.Маленковская, А.Р.Беккер, С.В.Мешков. *Журн. общ. химии*, **63**, 2452 (1993)
258. J.P.Albrand, J.P.Dutasta, J.B.Robert. *J. Am. Chem. Soc.*, **96**, 4584 (1974)
259. Л.М.Воропай, Н.Г.Ручкина, Е.Е.Миллиареси, Э.Е.Нифантьев. *Журн. общ. химии*, **55**, 65 (1985)
260. И.А.Литвинов, О.Н.Катаева, В.А.Наумов, Р.П.Аршинова, Б.А.Арбузов. *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 1985 (1987)
261. A.Munoz, M.-T.Boisdon, J.-F.Brazier, R.Wolf. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1424 (1971)
262. Ф.С.Мухаметов, В.Н.Волкова, Н.И.Ризположенский, М.А.Пудовик. *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 2841 (1976)
263. Ф.С.Мухаметов, Э.Е.Коршин. *Журн. общ. химии*, **55**, 2013 (1985)
264. Ф.С.Мухаметов, Э.Е.Коршин, В.М.Нехорошков, Ю.Я.Ефремов. *Журн. общ. химии*, **59**, 1309 (1989)
265. Б.Е.Иванов, С.В.Самурина, Н.Н.Лебедева, А.Б.Агеева, Э.И.Гольдфарб. *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 1825 (1973)
266. E.E.Nyfantev, T.S.Kukhareva, V.I.Dyachenko, A.O.Kolomietz, N.S.Magomedova, V.K.Belskiy, L.K.Vasyanina. *Phosphorus Sulfur*, 1994, in press
267. К.А.Петров, Э.Е.Нифантьев, Л.В.Хорхояну. *Журн. общ. химии*, **32**, 3720 (1962)
268. С.А.Шайдуллин, В.А.Наумов, Н.А.Макарова. *Журн. структ. химии*, **19**, 942 (1978)
269. Э.Е.Нифантьев, М.П.Коротеев. *Журн. общ. химии*, 1994, в печати
270. Э.Е.Нифантьев, И.М.Петрова. *Журн. общ. химии*, **40**, 2196 (1970)
271. R.S.Edmundson, E.W.Mitchell. *J. Chem. Soc., C*, 3179 (1971)
272. N.K.Kochetkov, E.E.Ninfantev, M.P.Koroteev, Z.K.Zhane, A.A.Borisenko. *Carbohydr. Res.*, **47**, 221 (1976)
273. Э.Е.Нифантьев, М.П.Коротеев, А.М.Коротеев, Н.С.Магомедова. *Журн. общ. химии*, **61**, 2505 (1991)

274. А.М.Коротеев, М.П.Коротеев, А.Р.Беккер, М.Ю.Антипин, Б.К.Садыбакасов, Ю.Т.Стручков, Э.Е.Нифантьев. *Журн. общ. химии*, **63**, 69 (1993)
275. R.V.Davis, D.J.Wintergrass, M.N.Janakiraman, E.M.Hyatt, R.A.Jacobson, L.M.Daniels, A.Wroblewski, J.Padmakumari, S.K.Das, J.G.Verkaide. *Inorg. Chem.*, **30**, 1330 (1991)
276. В.П.Зинченко, М.П.Коротеев, Э.Е.Нифантьев, Н.К.Кочетков. *Докл. АН СССР*, **297**, 1482 (1987)
277. Э.Е.Нифантьев, Р.К.Магдеева. *Журн. общ. химии*, 1994, в печати
278. J.C.Clardy, D.S.Milbrath, J.P.Springer, J.G.Verkaide. *J. Am. Chem. Soc.*, **98**, 623 (1976)
279. D.S.Milbrath, J.G.Verkaide. *J. Am. Chem. Soc.*, **99**, 6607 (1977)
280. L.E.Carpenter II, J.G.Verkaide. *J. Org. Chem.*, **51**, 4287 (1986)
281. C.Lensink, S.K.Xi, L.M.Daniels, J.G.Verkaide. *J. Am. Chem. Soc.*, **111**, 3478 (1989)
282. M.A.H.Laramay, J.G.Verkaide. *J. Am. Chem. Soc.*, **112**, 9421 (1990)
283. E.Müller, H.-B.Bürgi. *Helv. Chem. Acta*, **70**, 1063 (1987)
284. В.Н.Набиуллин, Э.Т.Мукменев, Б.А.Арбузов. *Журн. орг. химии*, **22**, 2007 (1986)
285. D.V.Khasnis, M.Lattman. *J. Am. Chem. Soc.*, **112**, 9422 (1990)
286. A.Munoz, L.Lamande. *Phosphorus Sulfur*, **51/52**, 380 (1990)
287. О.В.Воскресенская, Н.А.Макарова, П.А.Кирпичников, Э.Т.Мукменев. *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 1833 (1969)
288. Т.Г.Шестакова, Э.А.Кириченко, Э.Е.Нифантьев. *Журн. прикл. химии*, **44**, 1620 (1971)
289. Н.А.Макарова, Э.Т.Мукменев, Б.А.Арбузов. *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 1167 (1979)
290. Э.Е.Нифантьев, Р.К.Магдеева, Д.Да Кошта. *Журн. общ. химии*, 1994, в печати
291. И.А.Литвинов, В.Д.Черепинский-Маслов, Ю.Т.Стручков, Б.А.Арбузов, Л.И.Гурарий, А.Х.Плямоватый, Э.Т.Мукменев. *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 2068 (1983)
292. Э.Е.Нифантьев, В.И.Масленникова, Л.К.Васянина, Е.В.Панина. *Журн. общ. химии*, **64**, 154 (1994)
293. Э.Е.Нифантьев, В.И.Масленникова, Л.К.Васянина, А.Р.Беккер, Е.В.Панина. *Журн. общ. химии*, 1994, в печати
294. Э.Е.Нифантьев, И.П.Гудкова. *Успехи химии*, **41**, 1824 (1977)
295. Э.Е.Нифантьев, Д.А.Предводителей. *Биоорг. химия*, **7**, 1285 (1981)
296. S.A.Narang. *Tetrahedron*, **39**, 3 (1983)
297. E.E.Nifantsev, M.P.Koroteev. *Sov. Scientific Reviews, Sect. B Chemistry*, 399 (1984)
298. Э.Е.Нифантьев. В сб. *Прогресс химии углеводов*. Наука, Москва, 1985. С.174
299. А.Е.Степанов, Y.I.Shvetz. *Chem. Phys. Lipids*, **41**, 1 (1986)
300. Н.Н.Карпышев. *Успехи химии*, **57**, 1546 (1988)
301. S.L.Beaucage, R.P.Iyer. *Tetrahedron*, **48**, 2223 (1992)
302. S.L.Beaucage, R.P.Iyer. *Tetrahedron*, **49**, 1925 (1993)
303. М.П.Коротеев, Э.Е.Нифантьев. *Журн. общ. химии*, **63**, 481 (1993)
304. Э.Е.Нифантьев, Д.А.Предводителей. *Успехи химии*, **63**, 73 (1994)
305. Р.П.Евстигнеева, Е.Н.Звонкова, Г.А.Серебренникова, В.И.Швец. В кн. *Химия липидов*. Химия, Москва, 1983. С.78
306. О.В.Богомолов, А.П.Каплун, В.И.Швец. *Успехи химии*, **57**, 684 (1988)
307. Л.И.Смирнова, М.А.Маленковская, Д.А.Предводителей, Э.Е.Нифантьев. *Журн. орг. химии*, **16**, 1170 (1980)
308. Д.А.Предводителей, Л.И.Смирнова, М.Б.Смирнов, Э.Е.Нифантьев. *Докл. АН СССР*, **256**, 402 (1981)
309. Д.А.Предводителей, М.К.Грачев, М.Б.Смирнов, Э.Е.Нифантьев. *Журн. орг. химии*, **18**, 1326, (1982)
310. Э.Е.Нифантьев, Д.А.Предводителей, Л.И.Смирнова, И.В.Фурсенко. *Биоорг. химия*, **6**, 1346 (1980)
311. Д.А.Предводителей, И.В.Фурсенко, Э.Е.Нифантьев. *Биоорг. химия*, **7**, 1426 (1981)
312. E.E.Nifantsev, D.A.Predvoditelev, I.V.Fursenko, L.I.Smirnova. *Synthesis*, 132 (1982)
313. Д.А.Предводителей, Л.И.Смирнова, Э.Е.Нифантьев. *Журн. орг. химии*, **15**, 2223 (1979)
314. В.В.Чупин, И.А.Василенко, Д.А.Предводителей, Г.А.Серебренникова, Р.П.Евстигнеева. *Докл. АН СССР*, **248**, 235 (1979)
315. В.В.Чупин, И.А.Василенко, Г.А.Серебренникова, Р.П.Евстигнеева. *Биоорг. химия*, **7**, 768 (1981)
316. Д.А.Предводителей, М.К.Грачев, М.Б.Смирнов, Э.Е.Нифантьев. *Биоорг. химия*, **5**, 1509 (1979)
317. Э.Е.Нифантьев, Д.А.Предводителей, Х.Х.Аларкон. *Журн. орг. химии*, **14**, 63 (1978)
318. N.H.Phuong, N.T.Thuong. *C. R. Acad. Sci., Ser. C*, **283**, 229 (1976)
319. В.А.Вавер, Т.А.Симонова, Г.В.Титеева. *Биоорг. химия*, **6**, 146 (1980)
320. Д.А.Предводителей, Х.Х.Аларкон, Э.Е.Нифантьев. *Журн. орг. химии*, **16**, 1549 (1980)
321. K.S.Bruzik, S.M.Gupte, M.-D.Tsai. *J. Am. Chem. Soc.*, **104**, 4682 (1982)
322. K.S.Bruzik, R.-T.Jiang, M.-D.Tsai. *Biochemistry*, 2478 (1983)
323. R.Garrigues. *Helv. Chim. Acta*, **71**, 274 (1988)
324. А.с. 577211 СССР; *Бюл. изобрет.*, **39** (1977)
325. А.с. 586643 СССР; *Бюл. изобрет.*, **38** (1978)
326. Е.Н.Расадкина, Д.А.Предводителей, Э.Е.Нифантьев. *Биоорг. химия*, **18**, 1559 (1992)
327. М.А.Маленковская, Д.А.Предводителей, Э.Е.Нифантьев. *Журн. орг. химии*, **27**, 1668 (1991)
328. А.Ю.Замятина. Дис. ... канд. хим. наук, МИТХТ им. М.В.Ломоносова, Москва, 1992
329. K.S.Bruzik. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 329 (1986)
330. K.S.Bruzik. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 423 (1988)
331. Э.Е.Нифантьев, С.М.Марков, А.П.Тусеев. *Журн. общ. химии*, **34**, 3126 (1964)
332. И.П.Андрианова, Э.Е.Нифантьев. *Журн. общ. химии*, **45**, 488 (1975)
333. S.A.Narang. *Synthesis and Applications of DNA and RNA*. Academic, Orlando, 1987
334. M.D.Matteucci, M.H.Caruthers. *J. Am. Chem. Soc.*, **103**, 3185 (1981)
335. J.L.Fourrey, J.Varenne. *Tetrahedron Lett.*, **24**, 1963 (1983)
336. R.G.K.Schneiderwind-Stöcklein, I.Ugi. *Z. Naturforsch.*, **39B**, 968 (1984)
337. J.L.Fourrey, J.Varenne. *Tetrahedron Lett.*, **26**, 2663 (1985)
338. T.Tanaka, S.Tamatsukuri, M.Ikehara. *Nucl. Acids Res.*, **15**, 7235 (1987)
339. T.M.Cao, S.E.Bingham, M.T.Sung. *Tetrahedron Lett.*, **24**, 1019 (1983)
340. J.Lekschas, J.Kind, D.Cech. *Z. Chem.*, **27**, 338 (1987)
341. H.Ozaki, K.Yamana, T.Shimidzu. *Tetrahedron Lett.*, **30**, 5899 (1989)
342. T.Wada, R.Kato, T.Hata. *J. Org. Chem.*, **56**, 1243 (1991)
343. M.J.Damha, K.K.Ogilvie. *J. Org. Chem.*, **51**, 3559 (1986)
344. J.Nielsen, O.Dahl, G.Remaud, J.Chattopadhyaya. *Acta Chim. Scand., Ser B*, **41**, 633 (1987)
345. C.Meier, T.Huynh-Dinh. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **1**, 527 (1991)
346. W.Thomson, D.Nicholls, J.S.Al-Mushadani, W.J.Irwin, S.Freeman, A.Karpas. *J. Pharm. Pharmacol.*, **44**, 1080 (1992)
347. K.Ikeda, Y.Nogoi, K.Achiwa. *Carbohydr. Res.*, **224**, 122 (1992)
348. C.A.A.Claesen, C.J.M.Daemen, G.I.Tesser. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, **104**, 190 (1985)
349. C.A.A.Claesen, C.J.M.Daemen, G.I.Tesser. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, **106**, 116 (1986)
350. C.M.Druf-Tromp, A.W.Lefel, G.A.Van der Marel, J.H.Van Boom. *Synthesis*, 1269 (1992)
351. G.Baschang, V.Kvita. *Angew. Chem.*, **85**, 44 (1973)
352. А.с. 483397 СССР; *Бюл. изобрет.*, **10** (1976)
353. G.S.Bajwa, W.G.Bentrude. *Tetrahedron Lett.*, **19**, 421 (1978)
354. G.S.Bajwa, W.G.Bentrude. *Tetrahedron Lett.*, **21**, 4683 (1980)
355. A.E.Sopchik, W.G.Bentrude. *Tetrahedron Lett.*, **21**, 4679 (1980)
356. K.A.Nelson, A.E.Sopchik, W.G.Bentrude. *J. Am. Chem. Soc.*, **105**, 7752 (1983)
357. J.-C.Wu, C.-G.Wang, L.-H.Zhang. *Huaxue Xuebao, Acta Chim. Sinica*, **44**, 635 (1986); *РЖХим.*, **22** E233 (1986)
358. Sh.Iwai, T.Sasaki, E.Ohtsuka. *Tetrahedron*, **46**, 6673 (1990)
359. E.Rozners, R.Renhofa, M.Petrova. *Nucleosides, Nucleotides*, **11**, 1579 (1992)
360. N.Usman, R.T.Pon, K.K.Ogilvie. *Tetrahedron Lett.*, **26**, 4567 (1985)
361. А.Г.Веньяминова, З.А.Косолапова, А.С.Левина. *Биоорг. химия*, **13**, 125 (1987)

362. A.Jäger, J.Engels. *Tetrahedron Lett.*, **25**, 1437 (1984)
363. S.Agrawal, J.Goodchild. *Tetrahedron Lett.*, **28**, 3539 (1987)
364. T.Löschner, J.W.Engels. *Nucleosides, Nucleotides*, **7**, 729 (1988)
365. T.Tanaka, S.Tamatsukuri, M.Ikehara. *Tetrahedron Lett.*, **27**, 199 (1986)
366. M.Mag, J.W.Engels. *Nucleosides, Nucleotides*, **7**, 725 (1988)
367. Y.Kazushige, N.Yoshitaka, O.Atsushi, N.Hidehiko, S.Osamu, O.Hiroaki, S.Takeo. *Tetrahedron*, **45**, 4135 (1989)
368. W.Pfleiderer, M.Schwarz, H.Schirmeister. *Chem. Scr.*, **26**, 147 (1986)
369. K.A.Gallo, K.Shao, L.R.Phillips, J.B.Judith, M.Koziolekiewicz, B.Uznanski, W.J.Stec, G.Zon. *Nucl. Acids Res.*, **14**, 7405 (1986)
370. M.W.Schwarz, W.Pfleiderer. *Nucleosides, Nucleotides*, **6**, 537 (1987)
371. J.Nielsen, W.K.-D.Brill, M.H.Caruthers. *Tetrahedron Lett.*, **29**, 2911 (1988)
372. W.K.-D.Brill, J.Nielsen, M.H.Caruthers. *Tetrahedron Lett.*, **29**, 5517 (1988)
373. W.K.-D.Brill, J.-Y.Tang, Y.-X.Ma, M.H.Caruthers. *J. Am. Chem. Soc.*, **111**, 2321 (1989)
374. B.H.Dahl, K.Bjergarde, V.B.Sommer, O.Dahl. *Acta Chem. Scand.*, **43**, 896 (1989)
375. K.H.Peterson, J.Nielsen. *Tetrahedron Lett.*, **31**, 911 (1990)
376. M.J.Nemer, K.K.Ogilvie. *Tetrahedron Lett.*, **21**, 4153 (1980)
377. A.Kume, M.Fujii, M.Sekine, T.Hata. *J. Org. Chem.*, **49**, 2139 (1984)
378. B.C.Froehler, M.D.Matteucci. *Tetrahedron Lett.*, **27**, 469 (1986)
379. J.E.Marugg, A.Burik, M.Tromp, G.A.Van der Marel, J.H.Van Boom. *Tetrahedron Lett.*, **27**, 2271 (1986)
380. B.C.Froehler, P.G.Ng, M.D.Matteucci. *Nucl. Acids Res.*, **14**, 5399 (1986)
381. R.I.Garegg, T.Regberg, J.Stawinsky, K.Stroemberg. *Tetrahedron Lett.*, **27**, 4051 (1986)
382. R.I.Garegg, T.Regberg, J.Stawinsky, K.Stroemberg. *Chem. Scr.*, **26**, 59 (1986)
383. J.E.Marug, M.Tromp, E.Kuylheskieli, G.A.Van der Marel, J.H.Van Boom. *Tetrahedron Lett.*, **27**, 2661 (1986)
384. T.Wada, K.Ishikawa, T.Hata. *Tetrahedron*, **49**, 2043 (1993)
385. К.А.Петров, Э.Е.Нифантьев, А.А.Щеголев. *Журн. общ. химии*, **32**, 1006 (1962)
386. Э.Е.Нифантьев, А.П.Тусеев. *Журн. общ. химии. Сб. Синтез природных соединений, их аналогов и фрагментов*, 34 (1965)
387. Э.Е.Нифантьев, А.П.Тусеев, В.В.Тарасов. *Журн. общ. химии*, **36**, 1124 (1966)
388. Н.К.Кочетков, Э.Е.Нифантьев, И.П.Гудкова, Н.Л.Иванова, Н.Ц.Власов, В.А.Лескин. *Журн. общ. химии*, **42**, 450 (1972)
389. Э.Е.Нифантьев, Д.А.Предводителев, М.К.Грачев, В.А.Шин. *Докл. АН СССР*, **235**, 595 (1977)
390. Д.А.Предводителев, М.К.Грачев, М.В.Галахов, Э.Е.Нифантьев. *Журн. общ. химии*, **49**, 285 (1979)
391. Н.К.Кочетков, Э.Е.Нифантьев, М.П.Коротеев. *Докл. АН СССР*, **194**, 587 (1970)
392. E.E.Nifantsev, S.A.Rumyantseva, M.P.Koroteev, E.M.Abbasov, A.T.Teleshev, V.A.Pavlov, E.I.Klabunovsy. *Phosphorus Sulfur*, **12**, 27 (1981)
393. Э.Е.Нифантьев, А.Т.Телешев, Ю.И.Блохин. *Успехи химии*, **56**, 558 (1987)
394. Э.Е.Нифантьев, И.П.Гудкова, И.К.Головникова. *Вест. МГУ. Сер. 2*, 129 (1966)
395. И.П.Гудкова, И.К.Головникова, Э.Е.Нифантьев. *Журн. общ. химии*, **38**, 1340 (1968)
396. Sh.Hashimoto, Y.Yahagiya, T.Honda, Sh.Ikegami. *Chem. Lett.*, 1511 (1992)
397. H.Kondo, Y.Ichikawa, Ch.Wong. *J. Am. Chem. Soc.*, **114**, 8748 (1992)
398. Э.Е.Нифантьев, С.А.Румянцев, К.Л.Сиснейрос, М.П.Коротеев, Н.К.Кочетков. *Журн. общ. химии*, **53**, 2619 (1983)
399. N.K.Kochetkov, E.E.Nifantsev, M.P.Koroteev, Z.K.Zhane, A.A.Borisenko. *Carbohydr. Res.*, **47**, 221 (1976)
400. М.П.Коротеев, С.Б.Макашева, А.Р.Беккер, Э.Е.Нифантьев. *Биоорг. химия*, **19**, 376 (1993)
401. H.R.Kricheldorf, M.Fehrl, J.Kaschig. *Angew. Chem.*, **88**, 337 (1976); H.B.A.de Bont, J.H.Van Boom, R.M.J.Liskamp. *Recl. Trav. Chim., Pays-Bas*, **109**, 27 (1990)
402. Y.-Ch.Li, Y.-F.Zhao. *Phosphorus Sulfur*, **60**, 233 (1991)
403. А.Б.Урюпин, В.Ю.Комиссаров, П.В.Петровский, Ю.А.Давидович, Т.А.Мастрюкова, М.И.Кабачник. *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 1694 (1992)
404. J.W.Perich., R.B.Johns. *Synthesis*, 701 (1989)
405. K.Misiura, I.Durrant, M.Evans, M.Gait. *Nucleosides, Nucleotides*, **10**, 671 (1991)
406. Э.Е.Нифантьев, С.А.Иванов, С.Д.Стаматов, М.П.Коротеев. *Докл. АН СССР*, **287**, 356 (1986)
407. S.D.Stamatov, S.A.Ivanov. *Phosphorus Sulfur*, **40**, 167 (1988)
408. S.D.Stamatov, S.A.Ivanov. *Phosphorus Sulfur*, **45**, 73 (1989)
409. А.с. 42582 НРБ; *РЖХим.*, 21H221 (1988)
410. S.D.Stamatov, V.I.Staneva, S.A.Ivanov. *Chem. Phys. Lipids*, **46**, 199 (1988)
411. D.Will, T.Brown. *Tetrahedron Lett.*, **33**, 2729 (1992)
412. K.-L.Yu, B.Frazer-Reid, M.Paul. *Tetrahedron Lett.*, **29**, 979 (1988)
413. N.J.Noble, D.Dubreuil, V.L.B.Potter. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2**, 471 (1992)
414. А.Ю.Замятина, А.Е.Степанов, А.С.Бушнев, Е.Н.Звонкова, В.И.Швец. *Биоорг. химия*, **19**, 347 (1993)
415. С.Е.Дреф, G.W.Mayr, J.-P.Jansze, H.C.P.F.Roelen, G.A.Van der Marel, J.H.Van Boom. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **1**, 239 (1991)
416. F.Seela, K.Kaiser. *Nucleosides, Nucleotides*, **6**, 447 (1987)
417. A.P.Karikowski, W.Tuckmantel, G.Pawis. *Angew. Chem.*, **104**, 1408 (1992)
418. P.Westerduin, G.H.Veeneman, Y.Pennings, G.A.Van der Marel, J.H.Van Boom. *Tetrahedron Lett.*, **28**, 1557 (1987)
419. K.Fukase, T.Matsumoto, N.Ifo, T.Yoshimura, S.Kotani, S.Kusumoto. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **65**, 2643, (1992)
420. C.J.J.Elie, H.J.Muntendam, H.Elst, G.A.Van der Marel, P.Hoogerhout, J.H.Van Boom. *Recl. Trav. Chim., Pays-Bas*, **108**, 219 (1989)
421. L.Chan, G.Just. *Tetrahedron*, **46**, 151 (1990)
422. A.M.Alves, D.Holland, M.D.Edge. *Tetrahedron Lett.*, **30**, 3089 (1989)
423. A.J.Cocurra. *Tetrahedron Lett.*, **30**, 6287 (1989)
424. R.T.Pon. *Tetrahedron Lett.*, **32**, 1715 (1991)
425. J.-K.Chen, D.V.Carlson, H.L.Weith, J.A.O'Brien. *Tetrahedron Lett.*, **33**, 2275 (1992)
426. Rumney IV Squire, E.T.Kool. *Angew. Chem.*, **104**, 1686 (1992)
427. К.А.Петров, Э.Е.Нифантьев, Л.В.Хорхояну, В.Ф.Вобликов. *Высокомолекулярные соединения*, **5**, 348 (1963)
428. Д.А.Предводителев, Э.Е.Нифантьев, З.А.Роговин. *Высокомолекулярные соединения*, **8**, 213 (1966)
429. В.Ю.Мишина, А.Т.Телешев, М.К.Грачев, Э.Е.Нифантьев. *Высокомолекулярные соединения*, 1994, в печати
430. K.Kaneda, H.Yamamoto, T.Imanaka, S.Teranishi. *J. Mol. Catal.*, **29**, 99 (1985)
431. Э.Е.Нифантьев, А.В.Васильев, М.П.Коротеев, А.И.Гамзазаде. *Докл. РАН*, 1994, в печати
432. А.с. 181108 СССР; *Бюл. изобрет.*, **9** (1966)
433. Э.Е.Нифантьев, С.Г.Федоров. *Вест. МГУ*, 90 (1964)
434. Э.Е.Нифантьев, С.Г.Федоров. *Докл. АН СССР*, **164**, 1327 (1965)
435. С.Г.Федоров, Э.Е.Нифантьев. *Журн. прикл. химии*, **39**, 1881 (1966)
436. Л.М.Колесова, Э.Е.Нифантьев, В.П.Зубов. *Высокомолекулярные соединения*, **14Б**, 249 (1972)
437. Э.Е.Нифантьев, С.Г.Федоров, А.Ф.Васильев. *Журн. прикл. химии*, **40**, 1066 (1967)
438. Э.Е.Нифантьев, Ю.И.Блохин, М.Я.Эргашев, И.И.Твердохлебова. *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 1198 (1991)
439. К.А.Петров, Э.Е.Нифантьев, Т.Н.Лысенко, А.И.Сузанский. *Высокомолекулярные соединения*, **5**, 712 (1963)
440. А.с. 376435 СССР; *Бюл. изобрет.*, **17** (1973)
441. A.V.Burg, P.J.Slota. *J. Am. Chem. Soc.*, **80**, 1107 (1958)
442. К.А.Петров, В.А.Паршина, Г.М.Цыпина, М.Б.Лузанова. *Пласт. массы*, 20 (1964)
443. Э.Е.Нифантьев, С.М.Марков, А.П.Тусеев, А.Ф.Васильев. *Журн. общ. химии. Сб. Синтез природных соединений, их аналогов и фрагментов*, 42 (1965)
444. Э.Е.Нифантьев, С.М.Марков, А.П.Тусеев. *Высокомолекулярные соединения*, **7**, 1020 (1965)
445. И.А.Нуретдинов, Н.П.Гречкин. *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 1363 (1968)

446. Н.П.Гречкин, И.А.Нуретдинов, Н.А.Буина. *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 1141 (1968)
447. К.А.Петров, В.П.Евдаков, К.А.Билевич, В.И.Черных. *Журн. общ. химии*, **32**, 3065 (1962)
448. O.Adler, F.Kober. *J. Fluor. Chem.*, **5**, 231 (1975)
449. В.Д.Романенко, А.В.Рубан, С.В.Иксанова, Л.Н.Марковский. *Журн. общ. химии*, **54**, 313 (1984)
450. В.Д.Романенко, А.В.Рубан, А.Б.Драпайло, Л.Н.Марковский. *Журн. общ. химии*, **57**, 128 (1987)
451. D.Houalla, F.H.Osman, M.Sanchez, R.Wolf. *Tetrahedron Lett.*, 3041 (1977)
452. F.Jeanncaux, J.G.Riess, J.Wachter. *Inorg. Chem.*, **23**, 3036 (1984)
453. Р.Хадсон. В кн. *Структура и механизм реакций фосфоорганических соединений*. Мир, Москва, 1967. С.159
454. А.Н.Пудовик, Э.С.Батыева, Е.Н.Офицеров, В.А.Альфонсов. *Журн. общ. химии*, **45**, 2338 (1975)
455. В.А.Гиляров, М.И.Кабачник. *Журн. общ. химии*, **36**, 282 (1966)
456. H.-J.Vetter, H.Nöth. *Chem. Ber.*, **96**, 1308 (1963); G.Peiffer, A.Guillemont, J.-C.Traynard. *C. R. Acad. Sci., Ser. C*, **266**, 400 (1968); E.Fluck, P.Wachther. *Liebigs Ann. Chem.*, 1125 (1979)
457. Ю.Г.Тришин, В.Н.Чистоклетов, В.В.Косовцев, А.А.Петров. *Журн. орг. химии*, **11**, 1752 (1975); Ю.Г.Тришин, В.Н.Чистоклетов, А.А.Петров. *Журн. общ. химии*, **49**, 48 (1979)
458. М.М.Юсупов, Ш.Эгамбердиев, Н.К.Рожкова, К.Л.Сейтаниди, М.Р.Ягудаев. *Узб. хим. журн.*, (6), 48 (1980)
459. A.Tarassoli, M.L.Thompson, R.C.Haltiwanger, T.G.Hill, A.D. Norman. *Inorg. Chem.*, **27**, 3382 (1988)
460. L.A.Hussain, A.J.Elias, M.N.Rao. *Tetrahedron Lett.*, **29**, 5983 (1988)
461. Э.Е.Нифантьев, С.А.Румянцева, М.П.Коротеев, К.Л.Сиснейрос, Н.К.Кочетков. *Журн. общ. химии*, **51**, 2806 (1981)
462. Э.Е.Нифантьев, С.А.Румянцева, М.П.Коротеев, К.Л.Сиснейрос, А.С.Шалимов, Н.К.Кочетков. *Журн. общ. химии*, **53**, 221 (1983)
463. Н.П.Гречкин, Л.К.Никанорова, Л.А.Желонкина. *Журн. общ. химии*, **53**, 1054 (1983)
464. А.И.Разумов, П.А.Гуревич, С.А.Муслимов, Т.В.Комина, Т.В.Зыкова, Р.А.Салахутдинова. *Журн. общ. химии*, **50**, 778 (1980)
465. П.А.Гуревич, А.И.Разумов, Т.В.Комина, Г.Ю.Климентова, Т.В.Зыкова. *Журн. общ. химии*, **55**, 1327 (1985)
466. H.Seliger, K.Gupta. *Nucleosides, Nucleotides*, **4**, 169 (1985)
467. H.Seliger, K.Gupta. *Angew. Chem.*, **97**, 711 (1985)
468. T.Mukaiyama, Y.Yokota. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **38**, 858 (1965)
469. O.Mitsunobu, T.Ohashi, M.Kikuchi, T.Mukaiyama. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **40**, 2964 (1967)
470. Пат. 18608 Япония; *РЖХим.*, 19Н255 (1968)
471. Пат. 23330 Япония; *РЖХим.*, 15Н249 (1969)
472. А.Н.Пудовик, М.А.Пудовик, С.А.Терентьева, В.Е.Бельский. *Журн. общ. химии*, **41**, 2407 (1971)
473. R.Burgada, C.Laurenço. *C. R. Acad. Sci., Ser. C*, **273**, 1536 (1971)
474. Д.А.Предводителев, Г.А.Урванцева, Э.Е.Нифантьев. *Журн. общ. химии*, **43**, 948 (1973)
475. Л.И.Мизрах, Л.Ю.Полонская, Б.И.Брянцев, Н.В.Степанчикова. *Журн. общ. химии*, **46**, 1490 (1976)
476. М.А.Пудовик, Г.Ю.Гаджиев, Э.Ю.Джалилов, А.Н.Пудовик. *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 2158 (1979)
477. М.А.Пудовик, С.А.Терентьева, А.Н.Пудовик. *Журн. общ. химии*, **51**, 518 (1981)
478. М.А.Пудовик, Г.Ю.Гаджиев, Э.Ю.Джалилов, М.Д.Медведев, А.Н.Пудовик. *Журн. общ. химии*, **51**, 514 (1981)
479. М.А.Пудовик, О.С.Шулындина, Л.К.Иванова, С.А.Терентьева, А.Н.Пудовик. *Журн. общ. химии*, **44**, 501 (1974)
480. А.с. 469710 СССР; *Бюл. изобрет.*, **17** (1975)
481. W.G.Bentruide, W.N.Setzer, A.A.Kergaye, V.Ethridge, M.R.Saadein, A.M.Arif. *Phosphorus Sulfur*, **57**, 37 (1991)
482. R.Contreras, R.Wolf, M.Sanchez. *Synth. Inorg. Metal-Org. Chem.*, **3**, 37 (1973)
483. M.R.Marre, J.F.Brazier, R.Wolf, A.Klaebe. *Phosphorus Sulfur*, **11**, 87 (1981)
484. W.J.Richter. *Chem. Ber.*, **117**, 2328 (1984)
485. S.Juge, J.P.Genet. *Tetrahedron Lett.*, **30**, 2783 (1989)
486. S.Juge, M.Stephan, J.Laffitte, J.P.Genet. *Tetrahedron Lett.*, **31**, 6357, (1990)
487. B.Faure, A.Archavlis, G.Buono. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 805 (1989)
488. Э.Е.Нифантьев, А.П.Тусеев, С.М.Марков, Г.Ф.Диденко. *Журн. общ. химии*, **36**, 319 (1966)
489. С.А.Румянцева, К.Л.Сиснейрос, М.П.Коротеев, Э.Е.Нифантьев. *Журн. общ. химии*, **54**, 204 (1984)
490. Г.Ю.Гаджиев, М.П.Коротеев, В.А.Будагов, С.И.Ибрагимов. *Журн. общ. химии*, **56**, 2648 (1986)
491. Э.Е.Нифантьев, И.Д.Рождественская. *Координац. химия*, **5**, 1846 (1979)
492. В.А.Павлов, Е.И.Карпейская, Г.В.Чельцова, Л.Н.Кайгородова, Е.И.Клабуновский, Е.Н.Расакина. *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 1087 (1980)
493. G.Quesnel, A.Thiot, H.Coates, R.Burgada. *C. R. Acad. Sci., Ser. C*, **256**, 717 (1963)
494. M.Sanchez, J.-F.Brazier, D.Houalla, R.Wolf. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 3930 (1967)
495. А.Н.Пудовик, М.А.Пудовик, С.А.Терентьева. *Журн. общ. химии*, **41**, 2177 (1971)
496. J.Ferekh, A.Munoz, J.F.Brazier, R.Wolf. *C. R. Acad. Sci., Ser. C*, **272**, 797 (1971)
497. C.Laurenço, D.Bernard, R.Burgada. *C. R. Acad. Sci., Ser. C*, **275**, 237 (1972)
498. D.Bernard, R.Burgada. *C. R. Acad. Sci., Ser. C*, **277**, 433 (1973)
499. D.Bernard, R.Burgada. *Phosphorus Sulfur*, **3**, 187 (1974)
500. R.Burgada, C.Laurenço. *J. Organomet. Chem.*, **66**, 255 (1974)
501. Y.Vannoozenberghe, G.Buono. *J. Am. Chem. Soc.*, **112**, 6142 (1990)
502. М.П.Коротеев, Э.Е.Нифантьев. *Журн. общ. химии*, **41**, 2364 (1971)
503. М.А.Пудовик, С.А.Терентьева, А.А.Карелов, Э.И.Гольдфарб, А.Н.Пудовик. *Журн. общ. химии*, **50**, 740 (1980)
504. М.А.Пудовик, Н.П.Морозова, А.Н.Пудовик. *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 2837 (1976)
505. М.А.Пудовик, Ю.Б.Михайлов, А.Н.Пудовик. *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 1108 (1981)
506. М.А.Пудовик, Ю.Б.Михайлов, Т.А.Миронова, А.Н.Пудовик. *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 1624 (1982)
507. P.Jacob, W.Richter, I.Ugi. *Liebigs Ann. Chem.*, 519 (1991)
508. М.А.Пудовик, С.А.Терентьева, М.Д.Медведева, А.Н.Пудовик. *Журн. общ. химии*, **43**, 679 (1973); М.А.Пудовик, С.А.Терентьева, И.В.Небогатикова, А.Н.Пудовик. *Журн. общ. химии*, **44**, 1020 (1974); X.-B.Ma, J.-L.Zhang. *Phosphorus Sulfur*, **53**, 227 (1990)
509. А.Н.Пудовик, М.А.Пудовик, С.А.Терентьева, Э.И.Гольдфарб. *Журн. общ. химии*, **42**, 1901 (1972)
510. А.с. 395369 СССР; *Бюл. изобрет.*, **5** (1974)
511. С.А.Терентьева, М.А.Пудовик, А.Н.Пудовик. *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 1150 (1979)
512. М.А.Пудовик, С.А.Терентьева, Ю.Ю.Самитов, А.Н.Пудовик. *Журн. общ. химии*, **45**, 266 (1975); М.А.Пудовик, Ю.А.Михайлов, Т.А.Малых, В.А.Альфонсов, Г.У.Замалетдинова, Э.С.Батыева, А.Н.Пудовик. *Журн. общ. химии*, **50**, 1677 (1980)
513. С.А.Терентьева, М.А.Пудовик, А.Н.Пудовик. *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 221 (1983)
514. D.B.Denney, D.Z.Denney, P.J.Hammond, C.Huang, K.-S.Tseng. *J. Am. Chem.Soc.*, **102**, 5073 (1980)
515. A.Murillo, L.Chiquete, P.Joseph, R.Contreras. *Phosphorus Sulfur*, **53**, 87 (1990)
516. С.А.Румянцева, М.П.Коротеев, С.А.Лысенко, А.С.Шашков, Э.Е.Нифантьев. *Журн. общ. химии*, **52**, 418 (1982)
517. R.Burgada. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 136 (1971)
518. А.с. 523104 СССР; *Бюл. изобрет.*, **10** (1977)
519. М.А.Пудовик, Н.П.Морозова, М.Д.Медведева, А.Н.Пудовик. *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 1637 (1978)
520. В.В.Курочкин, А.И.Завалишина, Е.И.Оржековская, А.Р.Беккер, Э.Е.Нифантьев. *Журн. общ. химии*, **57**, 311 (1987)
521. Э.Е.Нифантьев, А.И.Завалишина, Е.И.Оржековская, Л.К.Васянина. *Журн. общ. химии*, **59**, 816 (1989)

522. Э.Е.Нифантьев, А.И.Завалишина, В.Г.Баранов, Е.И.Оржековская, Л.К.Васянина, М.Ю.Антипин, Б.К.Садыбакасов, Ю.Т.Стручков. *Журн. общ. химии*, **63**, 1748 (1993)
523. Э.Е.Нифантьев, А.И.Завалишина, Е.И.Смирнова, Н.В.Кофанова. *Журн. общ. химии*, **54**, 1207 (1984)
524. Э.Е.Нифантьев, А.И.Завалишина, Е.И.Оржековская, А.Р.Беккер. *Журн. общ. химии*, **59**, 2497 (1989)
525. Н.Н.Нуркулов, А.И.Завалишина, Е.И.Оржековская, А.Р.Беккер, Э.Е.Нифантьев. *Журн. общ. химии*, **62**, 1186 (1992)
526. Э.Е.Нифантьев, А.И.Завалишина, Н.Н.Нуркулов, Е.И.Оржековская, А.Р.Беккер. *Журн. общ. химии*, **63**, 1726 (1993)
527. Э.Е.Нифантьев, А.И.Завалишина, Н.Н.Нуркулов, Е.И.Оржековская, А.Р.Беккер, Н.С.Магомедова, В.К.Бельский. *Журн. общ. химии*, **63**, 1739 (1993)
528. М.А.Пудовик, Н.П.Морозова, М.Д.Медведева, А.Н.Пудовик. *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 1637 (1978)
529. В.В.Москва, А.К.Кулиев, Д.А.Ахмедзаде, М.А.Пудовик, Е.Б.Сахновская. *Журн. общ. химии*, **55**, 935 (1985)
530. В.В.Курочкин, А.И.Завалишина, Е.И.Оржековская, А.Р.Беккер, А.Г.Агранович, Э.Е.Нифантьев. *Журн. общ. химии*, **57**, 311 (1987)
531. Э.Е.Нифантьев, А.И.Завалишина, Е.И.Смирнова, М.М.Власова. *Журн. общ. химии*, **50**, 459 (1980)
532. E.E.Nifantsev, A.I.Zavaliushina, E.I.Smirnova. *Phosphorous Sul-fur*, **10**, 261 (1981)
533. A.Schmidpeter, K.Karaghiosoff. *Z. Naturforsch.*, **36B**, 1273 (1981)
534. D.B.Denney, D.Z.Denney, D.M.Gavrilovic, P.J.Hammond, C.Huang, K.-S.Tseng. *J. Am. Chem. Soc.*, **102**, 7072 (1980)
535. B.L.Laube, R.D.Bertrand, G.A.Casedy, R.D.Compton, J.G.Verkaede. *Inorg. Chem.*, **6**, 173 (1967)
536. Пат. 3996276 США; *РЖХим.*, 17Н214 (1977); Пат. 4038312 США; *РЖХим.*, 7Н282 (1978)
537. T.J.Atkins. *Tetrahedron Lett.*, 4331 (1978)
538. D.W.White, U.A.Karcher, R.A.Jacobson, J.G.Verkaede. *J. Am. Chem. Soc.*, **101**, 4921 (1979)
539. J.E.Richman, T.J.Atkins. *Tetrahedron Lett.*, 4333 (1978)
540. T.J.Atkins, J.E.Richman. *Tetrahedron Lett.*, 5149 (1978)
541. H.Hope, M.Viggiano, B.Moezzi, P.Power. *Inorg. Chem.*, **23**, 2550 (1984)
542. J.-M.Dupart, A.Grand, J.G.Riess. *J. Am. Chem. Soc.*, **108**, 1167 (1986)
543. A.Filali, J.J.Yaouanc, J.Jean, H.Handel. *Angew. Chem.*, **103**, 563 (1991)
544. Э.Е.Нифантьев, А.И.Завалишина, В.В.Курочкин, Е.И.Смирнова, А.А.Борисенко. *Журн. общ. химии*, **59**, 2031 (1985)
545. Э.Е.Нифантьев, А.И.Завалишина, С.С.Дороготовцев, Е.И.Оржековская, А.Р.Беккер, Н.Н.Невский. *Докл. АН СССР*, **312**, 372 (1990)
546. Э.Е.Нифантьев, А.И.Завалишина, С.С.Дороготовцев, Е.И.Оржековская, Н.Н.Нуркулов, А.Р.Беккер, Л.К.Васянина. *Журн. общ. химии*, **62**, 1994 (1992)
547. Э.Е.Нифантьев, А.И.Завалишина, С.С.Дороготовцев, Е.И.Оржековская, А.Р.Беккер, Н.С.Магомедова, А.Н.Соболев, В.К.Бельский. *Журн. общ. химии*, **62**, 289 (1992)
548. Э.Е.Нифантьев, А.И.Завалишина, С.С.Дороготовцев, Е.И.Оржековская, С.П.Сиротинкин, Н.Н.Невский. *Докл. АН СССР*, **312**, 377 (1990)
549. M.Wieber, O.Mulfinger, H.Wunderlich. *Z. Anorg. Allg. Chem.*, **477**, 108 (1981)
550. Э.Е.Нифантьев, А.И.Завалишина, Е.И.Смирнова, В.Ф.Филимонов. *Журн. общ. химии*, **55**, 2806 (1985)
551. C.Malavaud, M.T.Boisdon, Y.Charbanel, J.Barrans. *Tetrahedron Lett.*, 447 (1979)
552. C.Malavaud, T.N.M'Pondo, L.Lopez, J.Barrans, J.-P.Legros. *Can. J. Chem.*, **62**, 43 (1984)
553. E.G.Bent, R.C.Haltiwanger, A.D.Norman. *Inorg. Chem.*, **29**, 4310, (1990)
554. М.А.Пудовик, Т.А.Пестова, А.Н.Пудовик. *Журн. общ. химии*, **46**, 230 (1976)
555. М.М.Юсупов. *Журн. общ. химии*, **48**, 1424 (1978)
556. J.M.Barendt, R.C.Haltiwanger, A.D.Norman. *J. Am. Chem. Soc.*, **108**, 3127 (1986)
557. A.D.Norman, E.Bent, R.C.Haltiwanger, T.Prout. *Phosphorus Sul-fur*, **41**, 63 (1989)
558. J.M.Barendt, R.C.Haltiwanger, C.A.Squier, A.D.Norman. *Inorg. Chem.*, **30**, 2342 (1991)
559. J.M.Barendt, R.C.Haltiwanger, A.D.Norman. *Inorg. Chem.*, **25**, 4323 (1986)
560. Э.Е.Нифантьев, А.И.Завалишина, Е.И.Оржековская, Н.Н.Нуркулов. *Журн. общ. химии*, 1994, в печати

AMIDES OF TRIVALENT PHOSPHORUS ACIDS AS PHOSPHORYLATION MEANS FOR ALCOHOLS AND AMINES

E.E.Nifant'ev, M.K.Gratchev

Chemistry Department, Moscow State Pedagogical University

3, Nesvizsky per., 119021 Moscow, Russian Federation, Fax +7(095)248-0162

The principal results of investigation of trivalent phosphorus acids amides (TPAA) as phosphorylation means for alcohols, phenols and amines were summarized and discussed. The some problems of catalysis and mechanism of phosphorylation of protonodonor nucleophiles with using of TPAA were considered and new possibilities of works development in this direction were analyzed. The synthetic advantages of TPAA and concrete perspectives of their usage in the fine organic synthesis and macromolecular chemistry were shown.

Bibliography — 560 references.

Received 23rd May 1994